МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Клиническое руководство**

**по менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Бишкек - 2020

**Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза принято Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждено Приказом МЗ КР №\_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Клиническая проблема:**

Туберкулез с лекарственной устойчивостью

**Название документа:**

Клиническое руководство по менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза

**Этапы оказания помощи:**

Первичный, вторичный и третичный уровни оказания медицинской помощи

**Целевые группы:**

Данное клиническое руководство разработано для врачей ПМСП, практических врачей-фтизиатров, занимающихся выявлением и лечением лекарственно-устойчивого туберкулеза на всех уровнях медицинской помощи и/или проблемами, связанными с лекарственно-устойчивым туберкулезом, менеджеров здравоохранения.

**Цель пересмотра клиническогоруководства:**

Совершенствование подходов к ведению больных ЛУ-ТБ на всех уровнях системы здравоохранения по рекомендациям ВОЗ.

**Ожидаемый результат от внедрения клиническогоруководства:**

Повышение качества оказания медицинской помощи больным с ЛУ-ТБ на всех уровнях системы здравоохранения.

**Дата создания:**

Создано в 2020 году

Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих изданиях.

**Адрес для переписки с рабочей группой:**

Кыргызстан, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, №90а, Национальный центр фтизиатрии

**Состав рабочей группы по пересмотру Клинического Руководства**

|  |  |
| --- | --- |
| Майканаев Б.Б. | Д.м.н., Директор, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Кадыров А. С. | Д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель хирургической клиники, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Ибраева А.А. | Специалист проекта USAID Cure Tuberculosis |
| Губанкова И.А. | Координатор по ЛУТБ, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Жданова Е. В. | Заслуженный врач КР, заведующая отделением МЛУ-ТБ №1, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Калмамбетова Г.И | К.м.н., Заслуженный врач КР, руководитель НРЛ, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Сеилканов Б.К. | Главный врач, Национальный Центр Фтизиатрии |
| Кызалакова Ж.Ж. | Заместитель директора Чуйского ОЦБТ |
| Баялиева Т. К. | Главный врач ГПТБ г. Бишкек |
| Тешебаева А.К. | Заведующая детским отделением, Национальный Центр Фтизиатрии |

**Поддержка ключевых партнёров**

Руководства были созданы при поддержке экспертов из разных международных организаций:

Айымгуль Дуйшикеева, Меркинай Сулайманова, Айнур Сооромбаева, Бакыт Мырзалиев, Тотугуль Мурзабекова, KNCV;Назгуль Самиева,MSF; Ghirmai Yiedego, ICRC; Эльмира Абдрахманова, Abt Associates Inc. Эмир Джумалиев USAID Cure Tuberculosis

**Внешние рецензенты**

Гунта Дравниеце – старший консультант KNCV

Идрисова Мария – консультант KNCV

Татьяна Тоичкина- внешний эксперт

**Методологическая экспертная поддержка:**

Джакупбекова А.А.. – к.м.н., главный специалист МЗ КР по вопросам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств и протоколов.

**Рецензенты:**

|  |  |
| --- | --- |
| Турдумамбетова Г.К | к.м.н. доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии КГМА |
| Токтогонова А.А | к.м.н., ведущий научный сотрудник НЦФ. |

**Декларация конфликта интересов**

1. Перед началом работы по созданию данного клинического руководства все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме об отсутствии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями, производящими продукцию для диагностики, лечения и профилактики туберкулёз

* **Оглавление**
* Список сокращений ………………………………………………………………………………………5
* ВВЕДЕНИЕ ……………………………………………………………………………………………….6
* ШКАЛА УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ ………………….7
* ОПРЕДЕЛЕНИЯ…………………………………………………………………………………………..9
* ТЕКУЩИЕ СТРАТЕГИЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЛУ ТБ И УХОДУ ЗА НИМИ……………………………………………………………………………………….11
* ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЛУ-ТБ………………………………………………………………………..14
* РЕГИСТРАЦИЯ СЛУЧАЕВ……………………………………………………………………………..21
* ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ…………………………………………………………………………………………………22
* ЛЕЧЕНИЕ ИЗОНИАЗИД УСТОЙЧИВОГО И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА………..24
* ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ) .26
* РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЛУ/РУ ТБ……………………………………………………………………………………………………...…....31
* ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЁГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА…………………………………………............................................................................32
* ЛЕЧЕНИЕ ЛУ-ТБ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ…………………………………………………………………………………………………33
* Лечение ЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ…………………………………………………………………… 38
* ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ/ПОМОЩЬ…………………………………………………………………………………….39
* АКТИВНЫЙМОНИТОРИНГ И УПРАВЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ………………40
* НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ…………………………………………………………………………………………………43
* ДОПУСК К РАБОТЕ И УЧЕБЕ…………………………………………………………………………………………………….44
* Приложение №1 Исходные данные и результаты последующих обследований в рамках мониторинга эффективности и безопасности лечения МЛУ/ШЛУ ТБ………………………………45
* Приложение №2. КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ/ШЛУ-ТБ…………………..51

## Приложение №3 Наблюдение и коррекция нежелательных явлений химиотерапии………………54

## Приложение №4. Шкала Наранжо для оценки причинно-следственной связи……………………..65

## Приложение № 5 Дозы противотуберкулёзных препаратов………………………………................66

* СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.………………………………………………………………………………………….71

# **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| **AG** | Аминогликозиды |
| **Аm** | Амикацин |
| **Amx/Clv** | Амоксициллин/клавулановаякислота |
| **Bdq** | Бедаквилин |
| **Сm** | Капреомицин |
| **Сs** | Циклосерин |
| **Cfz** | Клофазимин |
| **Dlm** | Деламанид |
| **Е** | Этамбутол |
| **Fq** | Фторхинолоны |
| **H** | Изониазид |
| **Imp/Cln** | Имипенем/циластатин |
| **Кm** | Канамицин |
| **Lfx** | Левофлоксацин |
| **Lzd** | Линезолид |
| **Mfx** | Моксифлоксацин |
| **РAS** | Парааминосалициловая кислота (ПАСК) |
| **Pto** | Протионамид |
| **R** | Рифампицин |
| **Z** | Пиразинамид |
| **АБП** | Антибактериальные препараты |
| **ФХ** | Фторхинолоны |
| **ИФ** | Интенсивнаяфазалечения |
| **ИПВР** | Иньекционные препараты второго ряда |
| **КУБ** | Кислотоустойчивая бактерия |
| **ЛУ-ТБ** | Лекарственно-устойчивыйтуберкулез |
| **ЛЧ - ТБ** | Лекарственно- чувствительныйтуберкулез |
| **МБТ** | Микобактерия туберкулеза |
| **МЛУ-ТБ** | Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью |
| **НР** | Нежелательная реакция |
| **НЯ** | Нежелательное явление |
| **ППР** | Препараты первого ряда |
| **ПВР** | Препараты второго ряда |
| **ПТП** | Противотуберкулезны епрепараты |
| **ПСС** | Причинно-следственнаясвязь |
| **ПЖВЛС** | Перечень жизненно-важных лекарственных средств |
| **РУ-ТБ** | Туберкулёз с устойчивостью к рифампицину |
| **ШЛУ-ТБ** | Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью |
| **ННИОТ** | Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| **ИП** | Ингибиторы протеазы |
| **НИОТ** | Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы |
| **IGRA** | Interferon gamma release assay (Анализ выявления гамма-интерферона) |
| **QFT** | Квантифероновый тест |
| **СПГ** | Секвенирование полного генома МТБ |
| **ЦСГ** | Целевое секвенирование генома МТБ |

1. ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в мировом сообществе по-прежнему вызывает тревогу за сохранность здоровья мирового населения. Показатели характеризующие уровень распространенности инфекции, показывают тенденцию снижения, но при этом увеличивается пропорция трудно излечимого ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ-ТБ).

ТБ, вызванный штаммами с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ-ТБ/РУ-ТБ), более сложен для лечения, чем ТБ с лекарственной чувствительностью (ЛЧ-ТБ), и создает угрозу глобальному прогрессу в достижении целей Стратегии по ликвидации ТБ, намеченных Всемирной Организацией Здравоохранения [[2]](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/gdg-meeting-mdr-rr-tb-treatment-2018-update/en/)

Лекарственная устойчивость является серьезным препятствием в достижении контроля над распространением ТБ и одним из наиболее проблематичных аспектов терапии ТБ, особенно пре- и ШЛУ-ТБ, что обусловлено ограниченным количеством высокоэффективных противо-ТБ препаратов.

Кыргызстан является одной из 30 стран с самым высоким бременем МЛУ-ТБ в мире. Согласно последним имеющимся официальным данным ВОЗ по распространенности, уровень МЛУ-ТБ составляет 26 % среди новых и 68 % среди ранее леченых ТБ случаев согласно отчетным данным НЦФ (2018г.)[2**]**

С ростом лабораторных возможностей в Кыргызстане улучшается диагностика ЛУ-ТБ, число выявленных больных в период 2010-2018 годы увеличилось более, чем в два раза. Число впервые выявленных лабораторно подтвержденных РУ/ МЛУ/ШЛУ-ТБ пациентов в 2018 г. составляет 1171 человек, из них МЛУ ТБ – 1107, ШЛУ-ТБ – 64. Улучшение охвата и качества лечения пациентов с ЛУ-ТБ является одной из приоритетных целей национального стратегического плана по борьбе с ТБ.

В связи с последними мировыми достижениями в фармакологии и международными рекомендациями показано использование новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов для лечения ЛУ-ТБ, в том числе таких тяжёлых форм резистентности, как пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

# Данное клиническое руководство, разработанное на базе рекомендаций ВОЗ по ведению ЛУ-ТБ 2019 г. ставит своей задачей осветить современные вопросы лечения ЛУ-ТБ.**3**.**ШКАЛА УРОВНЕЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

**3.1 СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

В настоящее время в мире активно ведутся исследования, направленные на поиск новых методов диагностики, лечения и профилактики ЛУ-ТБ, в результате чего в ближайшее время ожидается появление новых убедительных доказательств эффективности новых медицинских вмешательств, новых противотуберкулёзных препаратов.

Поиск источников информации, содержащий клинические рекомендации и доказательства по диагностике, лечению и профилактике ЛУ-ТБ, осуществлялся с использованием электронных баз данных в сети Интернет ((MedlinePubmedhttp://www.ncbi.nim.nih.gov/pubmed; Embase, в базе данных TheCochraneLibrary). Embase, в базеданныхTheCochraneLibrary).

**3.2. КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА И МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПОИСКА**

Для построения запроса использовались следующие ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез (drug-resistanttuberculosis), монорезистентный туберкулез (monodrug-resistanttuberculosis), полирезистентный туберкулез (polydrug-resistanttuberculosis), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistanttuberculosis), туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (extensively-drug-resistanttuberculosis), случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза (DR-TBcases), диагностика (diagnosis), тест на лекарственную чувствительность (drugsusceptibilitytest), лечение (treatment), химиотерапия (chemotherapy), противотуберкулезные препараты второго ряда (antituberculousdrugsofthesecondline), побочные реакции (adversereactions), регистрация (enrolment).

Целью поиска явилось найти как можно более источников информации, содержащих убедительные клинические рекомендации и доказательства по диагностике, лечению и предупреждению лекарственно-устойчивого туберкулеза.

**Критерии включения/исключения публикаций**

В связи с тем, что изначально рабочая группа провела четкие ограничения по вопросам, которые необходимо было включать в клиническое руководство, в качестве опорных источников нами выбраны только те, которые были выполнены с применением принципов доказательной медицины с учетом градации рекомендаций и уровнями доказательств.

Были установлены языковые ограничения, так как рабочая группа имела возможность изучать источники литературы только на английском и русском языках.

Глубина поиска: 2008- 2019 годы.

Исключались публикации, затрагивающие другие проблемы.

**Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств**

На основании тщательно проведенного анализа были отобраны 8 основных источников для рекомендаций, которые содержали информацию, соответствующую целям и задачам рабочей группы (см. табл. «Характеристика отобранных источников для рекомендаций).

**Таблица №1: Характеристика отобранных источников для рекомендаций**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Название | Качество | Новизна | Применимость  для условий КР | Описание  Вариантов действий |
| 1 | WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019 | + | + | + | + |
| 2 | Клиническое руководство по применению краткосрочных режимов и новых противотуберкулёзных препаратов в лечении ТБ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью. МЗ Кыргызской Республики, 2016 | + | + | + | + |
| 3 | Implementing the WHO Stop TB strategy: Handbook for National Tuberculosis control Programmes. Geneva. WorldHealthOrganization. 2008 | + | - | + | + |
| 4 | WHO treatment guidelines for isoniazid resistant tuberculosis, 2018 | + | - | + | + |
| 5 | Клиническое и программное руководство по лечению туберкулёза с применением Новых Противотуберкулёзных Препаратов.  Проект END TB 2018 | + | + | + | + |
| 6 | Line probe assays for drug resistant tuberculosis detection Interpretation and reporting guide for laboratory staff and clinicians. Global laboratory initiative, 2018 | + | + | + | + |
| 7 | Ведение детей, болеющих формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: практическое руководство. Проект "Сентинел", 2019 | + | + | + | + |
| 8 | Aлгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. ВОЗ Евро, 2017 | + | + | + | + |

Все публикации, перечисленные в списке использованной литературы, были тщательно проработаны и соответственно процитированы. Также составлен список литературы, на который в тексте сделаны ссылки.

**Декларация конфликта интересов**

Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов.

# **4.ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

* **Лекарственно-устойчивый туберкулёз (ЛУ-ТБ)** – это тип туберкулёза (ТБ), вызванный бактериями *Mycobacterium Tuberculosis(МБТ)*, которые развили генетическую мутацию или несколько мутаций, в результате чего определённый противотуберкулёзный препарат (или препараты) перестаёт быть эффективным против этих бактерий.
* **Лекарственная чувствительность**: отсутствие устойчивости МБТ к каким либо противотуберкулёзным препаратам.
* **Моно-лекарственная устойчивость**: устойчивость МБТ только к одному из ПТП первого ряда.
* **Поли-лекарственная устойчивость (ПЛУ)**: устойчивость МБТ к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, кроме устойчивости к изониазиду (H) и рифампицину (R)одновременно.
* **Множественная лекарственная устойчивость(МЛУ):**устойчивость МБТ к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП).
* **Устойчивость к рифампицину (РУ):** устойчивость МБТ к R, выявленная фенотипическим и генотипическим методами, с наличием или без устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. Включает любую устойчивость к рифампицину, в форме моно-устойчивости, поли-устойчивости, МЛУ или пре-/ШЛУ-ТБ.
* **Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ):**устойчивость МБТ к H и R в сочетании с устойчивостью к фторхинолону (ФХ) и хотя бы одному иньекционному препарату второго ряда (ИПВР) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.
* **Пре-ШЛУ-ТБ** определяется как форма туберкулеза с устойчивостью МБТ к комплексу H и R, и, либо ФХ, либо ИПВР, но не к обоим одновременно, термин не является официальным.
* **Тотальная лекарственная устойчивость (ТЛУ):** относится к изоляту устойчивому ко всем противотуберкулёзным препаратам, которые используются при проведении теста лекарственной чувствительности. Этот термин не является официальным. Но характеризует очень ограниченные возможности для лечения [[3](https://studylib.ru/doc/2196488/opredeleniya-i-sistema-otchetnosti-po-tuberkulezu-%E2%80%93-peresmotr)].
* **Интенсивная фаза лечения** (с применением инъекционных препаратов) в контексте настоящего документа, а также обзоров фактических данных, которые легли в основу рекомендаций, является первоначальным компонентом укороченной или длительной схемы лечения МЛУ-ТБ, при которых применяется инъекционный препарат. Схемы лечения, которые не предусматривают инъекционных препаратов, считаются схемами без интенсивной фазы [[2](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/gdg-meeting-mdr-rr-tb-treatment-2018-update/en/)]
* **Случай ТБ с бактериологическим подтверждением** – это случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат микроскопии мазка, культурального исследования или посредством средств быстрой диагностики при наличии локального процесса.
* **Случай ТБ с гистологическим подтверждением** – случай, когда ТБ подтверждается на основании результата патоморфологического исследования.
* **Случай ТБ с клинически установленнным диагнозом** – это случай, не отвечающий критериям бактериологического подтверждения, но при котором врачом на основании данных клинико - рентгенологического исследовния и без лабораторного подтверждения, поставлен диагноз тублеркулёза и принято решение о назначении полного курса лечения.
* **Ограниченный лёгочный процес** – туберкулёзное поражение локализовано в пределах одной доли лёгкого.

**5**. **ТЕКУЩИЕ СТРАТЕГИЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЛУ ТБ И УХОДУ ЗА НИМИ.[1]**

### **1.** Режимы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза (Ну-ТБ).

* Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев.
* Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты.

## **2.** Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

* Что касается пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в такой режим все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами после прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один-два препарата группы A, то в режим необходимо включить оба препарата группы B. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп A и B, их необходимо дополнить препаратами группы C.
* Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет. Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет.
* Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет.
* Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
* Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет при условии подтверждения чувствительности к нему и принятия достаточных мер для контроля нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при соблюдении тех же условий.
* Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов.

Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов.

* Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.

## Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

* Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предполагаемая общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
* Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предполагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
* Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием амикацина или стрептомицина, предполагается интенсивная фаза продолжительностью 6–7 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.

## Применение стандартного короткого режима лечения МЛУ-ТБ.

* У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые ранее на протяжении более 1 месяца не принимали препараты второго ряда, используемые в коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, или у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, вместо длительных режимов может использоваться короткий режим лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев.

5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии.

* В отношении пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты. Желательно повторять посевы мокроты ежемесячно.

## 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на лечении противотуберкулезными препаратами второго ряда.

* Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и ЛУ-ТБ, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступать к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения.

## Хирургическое лечение пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ.

* У пациентов с РУ-ТБ или МЛУ-ТБ одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция).

## 8. Поддержка пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и уход за ними.

* Пациентам, проходящим лечение от ТБ, необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование по вопросам, связанным с течением заболевания и необходимостью придерживаться лечения.
* Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения, а также выбор подходящего варианта приема лечения.
* Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения (дополняющих и не исключающих друг друга):

## 9. Отслеживание хода лечения и/или цифровой мониторинг приема препаратов.

* + материальная поддержкапациента;
  + психологическая поддержкапациента;
  + обучение персонала.

10. Пациентам, проходящим лечение от туберкулеза, могут быть предложены следующие варианты лечения.

* Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) на дому или с привлечением общинных медицинских работников является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения.
* ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или работниками здравоохранения, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения.
* Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности надлежащей организации и осуществления такого лечения силами поставщиков медицинских услуг и пациентов.
* Пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе (в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации).
* Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения.

**6.1 ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЛУ-ТБ**

По своей природе лекарственная резистентность МБТ обусловлена хромосомными мутациями. Она развивается в результате одной или нескольких хромосомных мутаций в независимых генах МБТ.

Устойчивость к 2-м и более лекарствам, как результат спонтанных (природных) мутаций, практически невозможна, поскольку нет единого гена, кодирующего устойчивость к нескольким медикаментам. Мутации, приводящие к развитию устойчивости к различным препаратам, генетически не связаны. Лишь неадекватное воздействие ПТП на популяцию микобактерий обеспечивает селективный отбор резистентных штаммов устойчивых к нескольким противотуберкулёзным препаратам [5].

Пациент может заразиться уже устойчивыми бактериями, это – **первичная** лекарственная устойчивость. Или в его организме из чувствительных МБТ может сформироваться устойчивые бактерии. Тогда говорят об **вторичной** или приобретённой лекарственной устойчивости.

**С клинической точки зрения причинами развития ЛУ-ТБ являются[6]:**

* Поздняя диагностика первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя, после начала химиотерапии.
* Неадекватный или ошибочно выбранный режим химиотерапии приводит к тому, что лекарственно-устойчивый мутированный штамм, встречающийся в микобактериальной популяции, становится доминирующим у пациента с туберкулезом.
* Но даже при правильно назначенной противотуберкулезной терапии перерывы в лечении, временные отмены того или иного препарата, несоблюдение сроков химиотерапии способствуют формированию приобретенной устойчивости возбудителя.
* Незавершенное предыдущее лечение способствует мутациям МБТ.
* Использование некачественных ПТП, влечёт за собой низкие концентрации действующих веществ, что позволяет МБТ приспособиться к лекарствам.
* Несоблюдение мер инфекционного контроля (ИК), когда возможно первичное заражение лекарственно устойчивым штаммом МБТ.

# **6.2. ВЫЯВЛЕНИЕ ЛУ-ТБ.** [[7](http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2017/algorithm-for-laboratory-diagnosis-and-treatment-monitoring-of-pulmonary-tuberculosis-and-drug-resistant-tuberculosis-using-state-of-the-art-rapid-molecular-diagnostic-technologies-2017),8]

Для выявления лекарственной устойчивости МБТ выполняются тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Существует два основных способа выполнения ТЛЧ. При первом обнаруживается мутация определенных генов, ответственных за лекарственную устойчивость, при втором - обнаруживается фенотипическая устойчивость к определенным препаратам.

К примерам первой группы можно отнести метод Xpert-MTB/Rif для обнаружения устойчивости к R, или LPA-тест к ПТП 1 ряда (HAIN GenoType MTBDRplus).

Это метод позволяет определить устойчивость к H и R. Последнее поколение LPA-тест к ПТП 2 ряда (HAIN GenoType MTBDRsl - вторая версия) позволяет обнаружить устойчивость к ФХ и ИПВР. Таким образом, можно быстро выявить МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Фенотипические ТЛЧ(ФТЛЧ) основаны на росте штамма МБТ в присутствии антибиотиков. В настоящее время наиболее широко используются методы Левенштейна-Йенсена и MGIT. Эти методы довольно точны при обнаружении устойчивости к H и R, ФХ и ИПВР на твердой и жидкой средах. При интерпретации данных устойчивости в случае несовпадения результатов к анализу берутся наихудшие результаты

Диагностика устойчивых форм МБТ проводится современными, быстрыми молекулярно-генетическими и традиционными, фенотипическими методами.

**В Кыргызской Республике внедрены следующие методы диагностики ЛУ-ТБ:**

* Прямая микроскопия мазка мокроты с окрашиванием по Цилю-Нильсену и флуорохромами;
* Посев на жидкую и твердую питательные среды;
* Посевы полученных изолятов МБТ на жидкие и плотные среды с антибиотиками для определения устойчивости к ПТП;
* Xpert-MTB/RIF – молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определения устойчивости МБТ к R;
* GenoTypeMTBDR*plus* (Хайн тест к ППР) – молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определния устойчивости МБТ к H и R;
* GenoTypeMTBDR*sl* (Хайн тест к ПВР) молекулярно-генетический метод диагностики туберкулеза и определения устойчивости МБТ на противотуберкулезные лекарства второго ряда – фторхинолонам и инъекционным препаратам;
* Секвенирование полного генома МТБ.

Секвенирование полного генома (СПГ) или целевое секвенирование генома (ЦСГ) на полученных изолятах МБТ с определением наличия мутаций и их анализа с учетом клинической значимости мутаций, данными фенотипического ТЛЧ и в соответствии с международными, регулярно обновляемыми данными.

Всем пациентам с выявленным РУ/МЛУ-ТБ генно-молекулярными методами, необходимо провести тестирование МБТ методом посева к противотуберкулёзным препаратам 1 и 2 ряда, а также к новым противотуберкулёзным препаратам.

Для лабораторной диагностики внелёгочного ЛУ-ТБ используются те же методы, что и для лёгочного ТБ.

**6.3. ПЕРЕКРЕСТНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МЕЖДУ ПТП**

1. Лекарственная устойчивость к H обусловлена мутациями в генах inh A и kaт G. Мутация inh А приводит к низкому уровню устойчивости к H (для пациентов может оказаться полезным применение высоких доз H), а также на устойчивость к Eto/Pto. Мутация kat G означает высокий уровень устойчивости к H.
2. Устойчивость к R в основном обусловлена мутацией гена rpo В и не сопровождается перекрестной резистентностью к другим препаратам.
3. При наличии устойчивости к Е перекрестной резистентности к другим ПТП нет.
4. Устойчивость к Z - нет доступных данных о перекрестной резистентности с другими ПТП.
5. На действие фторхинолонов оказывает влияние мутации гена gyrA. Анализы данных генных мутаций показали, что приблизительно половина выделенных культур, устойчивых к Ofx, может оставаться чувствительной к Mfx и высоким дозам Lfx. Перекрестная устойчивость среди фторхинолонов не является абсолютной, особенно в отношении препаратов нового поколения.
6. Существует полная перекрестная устойчивость между Eto и Pto.
7. Между Cs и другими препаратами не имеется перекрестной резистентности.
8. Между PAS и другими препаратами нет перекрестной лекарственной устойчивости.
9. Имеется потенциальная перекрестная устойчивость между клофазимином и бедаквилином.

**Алгоритм диагностики лекарственно – устойчивого туберкулеза**

**Предполагаемыйслучай ТБ**

**Микроскопия**

результат

**Xpert-MTB/RIF**

(молекулярно-генетический тест)

положительный

отрицательный

**Выявлены МБТ**

**МБТ не выявлены**

выявленыы

МБТ

**У больного определить активность ТБ**

**RIF - устойчивый**

**RIF-чувствительный**

**LPAк ПВР (Hain-тест)**

**LPAк ППР(Hain-тест)**

H - **R**

H - **S**

**Чувствительность сохранена**

**Наличие устойчивости**

**Лечение**

**МЛУ-ТБ**

**Лечение ЧТБ**

**Лечение ПЛУ ТБ**

ПЛУ

**П о с е в**

**МБТ не выявлены**

**Выявлены**

**МБТ**

Провести повторную клиническую оценку состояния больного в соответствии с национальным руководством, использовать клинические данные для принятиярешения в отношении лечения

**Краткосрочный режим**

**леченияЛУ**

**Индивидуальный режим**

**лечения ЛУ-ТБ**

**Алгоритм диагностики ЛУ ТБ с использованием целевого секвенирования генома (ЦСГ)\***

**Микроскопия (бактериальная нагрузка)**

лены

**Предполагаемый случай ТБ**

**У больного ТБ, определить активность**

**Выявлены МБТ**

**XpertMTB/RIF**

(молекулярныйдиагностический тест, утвержденный ВОЗ)

**МБТ не выявлены**

выявленыы

МБТ

**МБТ выявлены**

**RIF - устойчивый**

**RIF-чувствительный**

**П о с е в**

ЦСГ

**Выявлены**

**МБТ**

**фТЛЧ**

**МБТ не выявлены**

**Индивидуальный режим или краткосрочный режим лечения**

Провести повторную клиническую оценку состояния больного в соответствии с национальным руководством, использовать клинические данные для принятия решения в отношении лечения

**\* после программного внедрения**

**Микроскопия (бактериальная нагрузка)**

лены

**Алгоритм диагностики ЛУ ТБ с использованием полного секвенирования генома (ПСГ)\***

**Предполагаемый случай ТБ**

**Xpert MTB/RIF**

**У больного ТБ, определить активность**

**Выявлены МБТ**

**МБТ не выявлены**

выявленыы

МБТ

**МБТ выявлены**

**RIF - устойчивый**

**RIF-чувствительный**

**LPA к ПВР (Хайн тест)**

**LPA к ППР(Хайн -тест)**

H - **R**

H - **S**

**Наличие устойчивости**

**Чувствительность сохранена**

**лечение МЛУ-ТБ**

**Лечение по I режиму**

I

**Лечение по ПЛУ схеме**

ПЛУ

**П о с е в**

**МБТ не выявлены**

**Выявлены МБТ**

**Краткосрочный режим**

**лечения ЛУ**

**Индивидуальный режимлечения ЛУ-ТБ**

СПГ

Провести повторную клиническую оценку состояния больного в соответствии с национальным руководством, использовать клинические данные для принятия решения в отношении лечения

**\* после программного**

**\*После программного внедрения результатов проекта.**

**6.4. Алгоритм диагностики ЛУ-ТБ [**[**7**](http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2017/algorithm-for-laboratory-diagnosis-and-treatment-monitoring-of-pulmonary-tuberculosis-and-drug-resistant-tuberculosis-using-state-of-the-art-rapid-molecular-diagnostic-technologies-2017)[**, 8]**](https://www.who.int/tb/WHOPolicyStatementSLLPA.pdf)

Лабораторную диагностику ТБ следует начинать с соответствующих процедур скрининга для выявления лиц с клиническими признаками ТБ на базе ПМСП (микроскопия мазка мокроты и тест Xpert-MTB/RIF). Быстрые диагностические тесты должны быть ключевыми в диагностическом обследовании всех лиц с предполагаемым ТБ. Это позволит обеспечить доступность ранней и точной диагностики. Патологический материал, взятый у пациента с предполагаемым ТБ, направляется на исследование Xpert-MTB/RIF и микроскопию. При выявлении положительного результата методом Xpert-MTB/RIF и отрицательного результата микроскопии обязательно проводится определение активности ТБ процесса. Так как положительный результат может быть получен у пациентов, перенесших и вылечившихся от ТБ. Для снятия активности процесса необходимо: получить отрицательные результаты микроскопии, посева мокроты с учетом Rg-логической картины (архив ренгенологических снимков). В случае получения положительного результата на Xpert-MTB/RIF, выделенный образец ДНК направляется для ускоренного тестирования ЛУ к ПТП первого ряда. При полученной устойчивости к рифампицину, патологический материал направляется на GenoTypeMTBDR*sl* (HAINtest- вторая версия). Далее необходимо провести посев диагностического материала (мокроты, другого патологического материала) на жидкие и плотные питательные среды.

В случае сохраненной чувствительности к изониазиду и рифампицину, пациенту назначается лечение чувствительного ТБ. При выявлении лекарственной устойчивости к изониазиду, пациенту назначается лечение соответственно устойчивости.

При определении методом Xpert-MTB/RIFи/или LPA тестом МБТ устойчивых к рифампицину, пациенту назначается режим лечения МЛУ-ТБ и проводится GenoTypeMTBDR*sl* (HAINtest- вторая версия) экспресс-метод для определения устойчивости МБТ на противо-ТБ лекарства второго ряда – фторхинолоны и инъекционные препараты. Параллельно обязательно назначается культуральное исследование патологического материала на лекарственную чувствительность к противо-ТБ лекарствам 1 и 2 ряда.

В случае выделения культуры МБТ (на жидких или плотных средах) баклаборатории, не выполняющие постановку тестов на ЛЧ МБТ, осуществляют передачу культур в лабораторию более высокого уровня для первичной идентификации и определения ЛЧ к ПТП первого и второго ряда.

**Лабораторное обследование лиц, находящихся в контакте с ЛУ ТБ**

[Анализ выявления гамма-интерферона](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%90%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7_%D0%B2%D1%8B%D1%8F%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%B3%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B0-%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0&action=edit&redlink=1) ([англ.](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) [Interferon gamma release assay](https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon_gamma_release_assay" \o "en:Interferon gamma release assay)) (IGRA) является средством диагностики активной и латентной [туберкулезной](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7) инфекции.

Метод IGRA и, собственно, Квантиферон предназначен для оценки клеточного иммунного ответа на стимуляцию пептидными антигенами – микобактериальными белками. Для этого используют пептиды ESAT-6 и CFP-10 (эти антигены присутствуют у M. tuberculosis, но при этом отсутствуют у всех штаммов BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий). В крови людей, инфицированных комплексом M. Tuberculosis, обычно присутствуют лимфоциты, распознающие эти и другие микобактериальные антигены. Этот процесс распознавания включает образование и секрецию гамма−интерферона. Тест QuantiFERON-TB Gold основан на количественном определении интерферона гамма методом иммуноферментного анализа для оценки in vitro иммунных реакций на высокоспецифичные пептидные антигены к M. tuberculosis.

QFT является непрямым тестом на инфекцию M. tuberculosis (включая само заболевание). Интерпретация результатов теста должна сопровождаться оценкой риска, инструментальными и другими медицинскими диагностическими обследованиями.

Провести повторную клиническую оценку состояния больного в соответствии с национальным руководством, использовать клинические данные для принятия решения в отношении лечения

**7. РЕГИСТРАЦИЯ СЛУЧАЕВ.**

Все пациенты должны быть обязательно зарегистрированы в журнале ТБ 02у соответственно критериям, указанным в таблице № 2.

Таблица № 2 – регистрационные группы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Определение случая |  | История предидущего лечения\* |  |
| «Новый случай» | 1 |  |  |
| «Рецидив» | 2 | ПТП 1 ряда | 2.1 |
| ПТП 2 ряда | 2.2 |
| «Потерен для последующего медицинского наблюдения» | 3 | ПТП 1 ряда | 3.1 |
| ПТП 2 ряда | 3.2 |
| «После первого неэффективного курса лечения»» | 4.1 | ПТП 1 ряда | 4.1/1 |
| ПТП 2 ряда | 4.1/2 |
| «После повторного неэффективного курса лечения»» | 4.2 | ПТП 1 ряда | 4.2/1 |
| ПТП 2 ряда | 4.2/2 |
| «История лечения неизвестна» | 5 | ПТП 1 ряда | 5.1 |
| ПТП 2 ряда | 5.2 |

**\*** в предыдущем эпизоде лечения пациент получал лечение препаратами первого или второго ряда

**8. ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ** [**[**](https://www.who.int/tb/publications/2018/en/Treatment)**3,** [**10]**](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)**.**

Все решения по назначению схемы лечения и надзор за качеством лечения пациентов с ЛУ ТБ принимаются консилиумом.

Консилиум (экспертная комиссия) входит в структуру Национального и Областных центров борьбы с ТБ. Консилиум проводит оценку каждого пациента с ЛУ-ТБ, рекомендует/подтверждает/корректирует диагноз и оптимальную схему лечения, предложенную лечащим врачом. Консилиум также определяет/подтверждает исход лечения. Руководящим и главным консилиумом страны является Центральный консилиум Национального Центра Фтизиатрии. Центральный консилиум принимает окончательное решение в спорных вопросах, контролирует выполнение обязанностей региональными консилиумами.

Все пациенты с ЛУ ТБ, получающие лечение, должны представляться лечащими врачами на заседание консилиума каждые 3 месяца в процессе лечения до его окончания.

В следующих случаях предоставляется чаще:

* реверсии мазка и/или культуры мокроты,
* ухудшении клинического состояния,
* возникновении нежелательных явлений,
* перерывах в лечении,
* для выставления исхода лечения и любых других причинах, требующих коллегиального решения.

До начала лечения ЛУ-ТБ необходимо провести консультирование пациента, с тем чтобы обеспечить всестороннее его участие в процессе принятия решений. Для лиц, начинающих лечение ЛУ-ТБ, первостепенное значение имеют меры поддержки, ориентированной на пациента, в целях обеспечения приверженности лечению и активного мониторинга и управления безопасностью применения противотуберкулезных лекарственных средств. Информационные материалы для пациентов должны отражать информацию о последних изменениях, с тем чтобы пациенты были надлежащим образом информированы о возможностях лечения. Меры общественной поддержки, направленные на укрепление приверженности к терапии, играют важную роль в системе оказания помощи за счет обеспечения подхода, ориентированного на пациента.

Лечение пациентов с ЛУ-ТБ может проводиться стационарно и амбулаторно. Следует отдать предпочтение амбулаторному ведению пациентов для предупреждения трансмиссии инфекции внутри лечебного учреждения. Однако, существуют обстоятельства, требующие стационарного лечения для сохранения жизни больного и обеспечения всего комплекса необходимых лечебных и диагностических мероприятий. Пациенты могут госпитализироваться в противотуберкулёзные стационары при соблюдении мер ИК и в зависимости от вида выявленной МБТ и бактериовыделения.

**Критерии госпитализации:**

* + - 1. Пациенты с активным ЛУ - ТБ легких и положительным результатом микроскопии мазка мокроты.
      2. Пациенты с отрицательным мазком мокроты, но с тяжёлым клиническим состоянием:
* с выраженными симптомами интоксикации (лихорадкой, быстрой потерей веса, истощением);
* с дыхательной недостаточностью;
* с нарушениями сердечной деятельности.
* пациенты МЛУ/ШЛУ-ТБ с отрицательным мазком мокроты, получающие имипинем 2 раза в сутки внутривенно капельно, при невозможности амбулаторного лечения.
  + - 1. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, нуждающиеся в корректировке схемы химиотерапии.
      2. Пациенты с серьёзной и средней тяжести нежелательными явлениями на проводимую химиотерапию.
      3. Пациенты, нуждающиеся в хирургических вмешательствах.

**Условия перевода на амбулаторное лечение:**

* Отсутствие бактериовыделения /больные с исходным бактериовыделением, переводятся на амбулаторное лечение после получения двух отрицательных результатов микроскопии, последовательно, взятых с интервалом в 30 дней. В исключительных случаях, пациенты с ММ+ могут получать лечение в амбулаторных условиях при соблюдении мер ИК, то есть, не представляя опасности для окружения.
* Заранее, согласованная с фтизиатром/семейным врачом дата выписки.
* На базе ПМСП созданы условия для проведения симптоматического, патогенетического лечения по поводу нежелательных явлений ПТП.
* Наличие доступа к качественной контролируемой химиотерапии (не менее 6 раз в неделю на протяжении всего курса лечения) и удовлетворительное состояние больного.

На амбулаторном лечении больному должны быть гарантированы доступность, приемлемость и выполнимость контролируемого лечения, как со стороны ТБ службы, так и со стороны ПМСП. Пациенту может быть предложено несколько видов амбулаторного лечения, с тем чтобы выбрать для него оптимальный вариант. Пациент может принимать лекарства в условиях ГСВ, ФАП, ПТК, на дому. Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) может проводиться под контролем медицинских работников или специально обученных общественных помошников. Этот вид более предпочтителен по сравнению с лечением под контролем родственников или самолечением (СЛ). Другой альтернативный вид - лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии видеосвязи и хорошей организации. Пациент-ориентированный подход в лечении с использованием ЛВН повышает автономию пациента (сокращение транспортных расходов пациента, гибкий график), удобен для больного и медицинского работника, снижает стигматизацию, сокращает число посещений в медицинское учреждение. Также снижает риск передачи ТБ-инфекции в случаях бактериовыделения. Потенциально может обеспечить повышение приверженности пациента и улучшить эффективность лечения.

**9.ЛЕЧЕНИЕ ИЗОНИАЗИД УСТОЙЧИВОГО И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Принципы ведения пациентов.** [[1,3,](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/gdg-meeting-mdr-rr-tb-treatment-2018-update/en/)[21]](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf)

1. Режим лечения для полирезистентного туберкулёза должен содержать не менее 3-х эффективных ТБ препаратов (таблица №3).

2. Левофлоксацин должден быть включён во все режимы лечения изониазид устойчивого и рифампицин чувствительного туберкулёза кроме следующих случаев: непереносимости фторхинолонов, если невозможно исключить или предполагается устойчивость к рифампицину и левофлоксацину, при известном или предполагаемом удлинении интервала QTcF.

3. При невозможности применения фторхинолонов, пациент может получить лечение по схеме 6(Н)REZ.

4. Не рекомендуется добавлять в режим лечения изониазид устойчивого и рифампицин-чувствительного туберкулёза инъекционные препараты.

5. В редких случаях (при тесном контакте) возможно назначение эмпирического режима изониазид устойчивого туберкулёза 6 Lfx REZ, но только при исключении лекарственной устойчивости к рифампицину. После получения результатов с сохранённой чувствительностью к изониазиду, из режима лечения исключается левофлоксацин, пациент может продолжить лечение чувствительного ТБ.

6. Если пациент получает лечение чувствительного ТБ, и в процессе лечения выявлена изониазид устойчивость, то продолжается режим (H)REZ. Если пациент находится в поддерживапющей фазе лечения, то к режиму вновь добавляются E Z, а левофлоксацин подключается после исключения устойчивости к рифампицину.

7. Использование в режиме комбинированного 4-х компонентного препарата HREZ потенциально может быть более гепатотоксичным для пациента. Однако, режим может быть более удобным для пациента и ОЗ, так как устраняется необходимость применения монопрепаратов.

8. Учитывая риск развития дополнительной устойчивости к препаратам в процессе лечения, следует избегать добавление других противотуберкулёзных препаратов по одному к режимам лечения пациентов, у которых сохраняется положительный результат микроскопии или посева мокроты после 2 месяцев лечения и тем, у кого не отмечается клиническое улучшение туберкулёзного процесса.

9. При известной или предполагаемой устойчивости к другим препаратам возможно составление индивидуального режима лечения.

Таблица № 3 – схемы лечения для пациентов с изониазид устойчивым и полирезистентным туберкулёзом.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| УстойчивостьМБТ | Тип пациента | Схема ПТП |
| H | Ограниченыый процесс  Режим при непереносимости фторхинолонов  Распространенный процесс  Распространенный процесс, непереносимость фторхинолонов | 6 (Н)REZLfx  6 REZLfx  6 REZ  9 REZLfx  9 REZ |
|  |
| HE | Новый случай, ограниченный процесс | 9-12 RZLfx |
|  | Распространенный процесс или ранее получал лечение | 3-6 RZАmLfxPto(Cs) / 6 RZLfxPto(Cs) |
| HEZ | Oграниченный процесс  Pаспространенный процесс | 3 RАmLfxPto / 9 RLfxPto  Pto может быть заменён на Cs  6 RАmLfxPto / 6 RLfxPto  Pto может быть заменён на Cs |

**Мониторинг эффективности лечения ПЛУ-ТБ:**

1. Ежемесячно исследование мокроты методом бактериоскопии и посева.
2. При осутствии клинического улучшения через 2 месяца химиотерапии или при ухудшении состояния необходимо повторить ТЛЧ для выявления устойчивости к рифампицину (методом Xpert MTB Rif), а также левофлоксацину и пиразинамиду (методами GenoTypeMTBDR*sl*  и МЖИТ).
3. При амплификации лекарственной устойчивости на любом сроке лечения выставляется исход «неэффективное лечение». Назначается новый режим соответственно ТЛЧ.
4. В случае сохраняющегося или возобновления бактериовыделения на 5 месяце терапии, определяется исход «неэффективное лечение». Назначается новый режим лечения соответственно вновь проведённым ТЛЧ.
5. Другие результаты лечения пациентов с ПЛУ ТБ определяются по критериям для чувствительного туберкулёза. [4[]](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf)
6. За пациентами, находящимися на режимах лечения ПЛУ ТБ необходим тщательный клинический мониторинг и меры предосторожности для своевременного выявления НЯ (см. Приложение № 15.1 по тактике обследования и мониторингу лечения).
7. Рентгенологическое обследование проводится 1 раз в 3 месяца. Возможен более частый мониторинг при клинической необходимости.

**9.1. ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ)**

**Общие принципы лечения РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ больных** [[1, 3,](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/gdg-meeting-mdr-rr-tb-treatment-2018-update/en/) [5,](https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf) [10].](https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/)

Новые рекомендации ВОЗ (2019) предполагают отход от нескольких ранее принятых принципов лечения МЛУ/РУ-ТБ. Пациентам с этим видом устойчивости может быть назначен индивидуальный/длительный или краткосрочный режимы лечения в соответствии с критериями включения.

**Краткосрочный режим лечения ЛУ-ТБ**

Стремление к сокращению продолжительности курса лечения МЛУ-ТБ в последние годы привело к возникновению целого ряда инициатив по внедрению укороченных схем лечения, как в программных условиях, так и в ходе клинических испытаний. Имеются данные, что при тщательном отборе кандидатов на лечение из числа пациентов с МЛУ-ТБ, которые ранее не имели контакта или у которых не выявлены штаммы возбудителя, устойчивые к препаратам второй линии, назначение таких схем позволяет достичь безрецидивного выздоровления более чем в 85% случаев [1,10,11,12,13,14,15, 27].

Критерии включения на краткосрочный курс лечения (необходимо соблюдение всех пунктов):

1. Пациенты с РУ/МЛУ-ТБ, но c сохраненной чувствительностью к препаратам 2 ряда (LPA-тест, HainTestMTBDRs/l), и другим препаратам, входящим в режим, за исключением изониазида, и которые ранее не проходили лечебный курс с препаратами второго ряда, или получали такое лечение не более 1 месяца.

2. Ограниченный лёгочный процесс, не диссеминированные формы лёгочного туберкулёза.

3. Отсутствие контакта с больными, имеющими устойчивость к препаратам 2 ряда.

4. Отсутствие сочетанных внелегочных и лёгочных форм туберкулёза.

5. Внелёгочные формы туберкулёза, кроме туберкулёза нервной системы, спондилита или любая внелёгочная форма процесса у пациентов с ВИЧ инфекцией.

6. Отсутствие беременности.

7. Отсутствие в анамнезе аллергической реакции на препараты данной схемы.

8. Отсутствие непереносимость любого препарата или высокий риск токсичности препарата из короткого режима при межлекарственном взаимодействии.

9. Обязательный приём АРВ препаратов пациентами с ВИЧ инфекцией.

В настоящее время используется следующая схема краткосрочного режима лечения.

4-6 AmMfx/LfxPtoCfzZEH/5Mfx/LfxPtoCfzZE

Альтернативная схема краткосрочного режима лечения.

6 BdqMfx/LfxPtoCfzZEH/5Mfx/LfxPtoCfzZE

Принципы ведения пациентов на краткосрочном режиме:

1. Интенсивная фаза лечения состоит из AmMfx/LfxPtoCfzZEH и продолжается 4- 6 месяцев(максимум). В альтернативном режиме Bdq назначается на 6месяцев (24 недели).
2. Поддерживающая фаза состоит из Mfx/LfxPtoCfzZE с продолжительностью 5 месяцев.
3. У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые соответствуют критериями назначения КР, но не имеют данных о чувствительности к ФХ и ИПВР, может быть назначен короткий режим лечения на срок до одного месяца с последующей коррекцией схемы.
4. Учитывая, что быстрые ТЛЧ недоступны для всех препаратов, входящих в режим лечения, можно начать короткий режим в ожидании этих результатов, а при получении устойчивости – перевести пациента на индивидуальный режим терапии.
5. Если у пациента не наблюдается конверсия мазка и культуры мокроты на 4- 6 месяце лечения, то необходимо повторно провести LPA-тест к ПТП 2 ряда.
6. В случае выявления амплификации устойчивости к ФХ и/или ИПВР на фоне лечения КР, лечение признаётся неэффективным, пациент переводится на новый эпизод лечения, индивидуальный режим.
7. Если краткосрочный режим лечения назначен до получения результатов ТЛЧ к препаратам 2 ряда, но в дальнейшем была получена устойчивость к ФХ/ИПВР, то схема лечения требует изменения на индивидуальный режим лечения, без перерегистрации случая.
8. При непереносимости Pto, возможна замена на Cs. Также возможна замена Mfx на Lfx.
9. При непереносимости и исключении даже одного препарата из альтернативной схемы лечения, пациент переводится на индивидуальный режим.
10. Мутация в гене kat G означает высокий уровень устойчивости к H. В связи с этим H нужно исключить из режима химиотерапии.
11. В случае возникновения нежелательных явлений, требующих замены 2 и более препаратов в схеме лечения, краткосрочный режим должен быть заменен на индивидуальный режим лечения без перерегистрации случая.

## **Индивидуальный (длительный) режим лечения ЛУ-ТБ** [[1,2].](https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/FAQshorter_MDR_regimen.pdf)

В рекомендациях ВОЗ 2019 были пересмотрены приоритеты в выборе лекарств для составления индивидуальных (длительных) режимов лечения.

**Таблица №4 – классификация препаратов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа/включение в режим** | **Препарат** | **Сокращения** |
| Группа А:  Включите в режим химиотерапии все 3 препарата (за исключением случаев когда они не могут быть использованы) | Левофлоксацин/ Моксифлоксацин  Бедаквилин  Линезолид | Lfx  Mfx  Bdq  Lzd |
| Группа В:  Добавьте оба препарата (за исключением случаев когда они не могут быть использованы) | Клофазимин  Циклосерин / Теризидон | Cfz  Cs / Trd |
| Группа С :  включите для формирования полного режима химиотерапиии, в тех случаях, когда препараты из группы А и В не могут быть использованы. | Этамбутол  Деламанид  Пиразинамид  Имипенем-циластатин  Или Меропенем  Амикацин  Этионамид или Протионамид  Пара-аминосалициловая кислота | E  Dlm  Z  Ipm/Cln  Mpm  Am  Eto / Pto  PAS |

Состав длительных схем лечения определяется индивидуальным подбором препаратов, которые рассматриваются как эффективные, а также необходимостью включения в комбинации достаточного числа препаратов с целью увеличить вероятность безрецидивного выздоровления без сопутствующего увеличения токсичности.

**Составление индивидуального/длительного режима лечения для ЛУ-ТБ пациентов.**

Препараты в схему лечения следует выбирать на основе иерархии, приведенной в таблице № 4, с учетом самых последних результатов ТЛЧ пациента и истории предыдущего лечения. При различных данных ТЛЧ выбирается наихудший результат.

* Режим следует начинать с 4-5 препаратов, которые считаются наиболее эффективными, и на протяжении всего лечения следует использовать как минимум **три** препарата входящие в группу А и В.
* Препараты считаются эффективными, если есть:
* Подтвержденная чувствительность, на основе достоверного метода ТЛЧ, сделанного из образца, собранного не раннее чем за 30 дней до или 7 дней после начала лечения;
* Нет известной устойчивости к лекарству, которое имеет перекрестную устойчивость к лекарству;
* Препарат не использовался раннее в схеме, которая была неэффективна у этого же пациента;
* У пациента исключён тесный контакт с пациентом с резистентностью к лекарству.
* Включаются препараты с отсутствием непереносимости и индивидуальных противопоказаний.
* В схему лечения пациента с МЛУ /ШЛУ ТБ при назначении индивидуального режима должны быть включены все три препарата **группы А** и, по крайней мере, один препарат **группы В**, чтобы гарантировать, что лечение начинается, по крайней мере, с **четырех** препаратов, которые могут быть эффективными, и что, как минимум **три** эффективных препарата останутся в режиме после того, как лечение бедаквилином будет прекращено через 24-36 недель.
* Если используются только один или два препарата **группы A**, оба препарата **группы B** должны быть включены.
* Если режим не может быть составлен только с препаратами из **групп A и B**, для его завершения добавляются препараты **группы C**.
* Левофлоксацин или моксифлоксацин следует включать в лечение пациентов с МЛУ / РУ ТБ в длительных режимах. По возможности следует назначать левофлоксацина, а не моксифлоксацин при использовании нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT. При устойчивости к низким концентрациям моксифлоксацина, возможно использование высокой дозы препарата (см. приложение).
* Бедаквилин нужно включать в длительные схемы лечения МЛУ-ТБ для пациентов в возрасте 18 лет и старше. Бедаквилин также может быть включен для детей и подростков в возрасте 6-17 лет.
* Линезолид, клофазимин, циклосерин или теризидон могут быть включены в лечение пациентов с МЛУ / РУ ТБ в длительных режимах.
* Деламанид может быть включен в лечение пациентов с МЛУ / РУ-ТБ в возрасте от 3 лет и более в длительных режимах.
* Амикацин может быть включен в лечение пациентов с МЛУ / РУ ТБ в возрасте 18 лет и более в длительных режимах, при обеспечении адекватных мер для мониторинга побочных реакций, если польза превышает риск. Следует избегать введения инъекций детям, пожилым людям и пациентам с ВИЧ. Канамицин и капреомицин не должны включаться в лечение пациентов.
* Этамбутол, пиразинамид, имипенем-циластатин или меропенем, этионамид или протионамид, ПАСК могут быть включены в лечение пациентов с МЛУ / РУ-ТБ в длительных режимах при необходимости. Противотуберкулёзные препараты первой линии обычно характеризуются ограниченной полезностью, если они использовались ранее. Но в некоторых случаях, при доказанной сохраненной чувствительности их можно рассматривать.
* Имипенем-циластатин (Imp-Cln) и меропенем (Mpm) вводят с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином (Amx-Clv). При включении клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным средством и не должна использоваться без Imp-Cln или Mpm.
* Для пациентов, получающих Lzd, Cs или высокие дозы H, необходимо добавлять пиридоксин (витамин B6) для предотвращения развития нейротоксических эффектов и / или миелосупрессии;

· **Принципы лечения пациентов МЛУ/РУ-ТБ.** [1]

* Продолжительности интенсивной фазы и общего курса лечения зависит от эффективности проводимого режима химиотерапии:
* У пациентов с МЛУ / РУ-ТБ в длительных схемах лечения длительность инъекционной фазы для большинства пациентов составляет 6 -7 месяцев, и продолжительность может быть уменьшена или увеличена в зависимости от реакции пациента на терапию.
* У пациентов с МЛУ / РУ-ТБ в длительных схемах лечения общая продолжительность лечения составляет 18-20 месяцев для большинства пациентов, и продолжительность может быть изменена в зависимости от реакции пациента на терапию. Для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью (включая ШЛУ ТБ) общая продолжительность лечения может быть увеличена при условии клинического ответа на лечение.
* У пациентов с МЛУ / РУ-ТБ в длительных режимах для большинства пациентов предлагается продолжительность лечения от 15 до 17 месяцев после отрицательной культуры, и может быть изменена в зависимости от реакции пациента на терапию.
* Антиретровирусная терапия рекомендуется для всех пациентов с ВИЧ и лекарственно-устойчивым туберкулезом, независимо от количества клеток CD4, в течение первых восьми недель после начала противотуберкулезного лечения. При тяжёлом состоянии пациента рекомендуется подключить АРВ терпию через 2 недели противотуберкулёзной терапии за исключением случаев с туберкулёзом ЦНС.
* У пациентов с МЛУ / РУ-ТБ рекомендуется проводить ежемесячный посев мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты для контроля ответа на лечение.
* У пациентов с МЛУ/РУ ТБ, частичная резекция легкого (лобэктомия или клиновидная резекция) может быть применена в комплексном лечении.
* Пациентов с РУ /МЛУ-ТБ следует госпитализировать в стационар, только учитывая критерии госпитализации.
* В процессе лечения возможно нарастание лекарственной устойчивости. Поэтому при возобновлении бактериовыделения необходимо назначение дополнительных исследований ТЛЧ.
* Лечение проводится 6 – 7 раз в неделю под контролем ЛНН.
* Продолжительность лечения менее 18 месяцев может быть рассмотрена для детей с нетяжелым течением заболевания:
  + - Отсутствие полостей или двусторонних процессов на рентгенограмме;
    - Микроскопия мазка мокроты имеет отрицательный результат в начале лечения;
    - Отсутствие внелегочных форм заболевания, кроме лимфаденопатии (периферические узлы или изолированное поражение средостения без компрессии);
    - Нет выраженной иммуносупрессии.

**10.РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЛУ/РУ ТБ.** [4]

Окончательный результат лечения должен быть зарегистрирован в карте лечения пациента ТБ 01у и журнале ТБ 02 у согласно таблице № 5.

Таблица №5 – определения исходов лечения для пациентов с МЛУ/РУ ТБ

|  |  |
| --- | --- |
| Результат | Формулировка |
| Излечен | Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неудачного лечения и имеется 3 и более отрицательных посевов мокроты, сделанных один за другим с промежутками в 30 дней после интенсивной/инъекционной фазы лечения и по окончании лечения. |
| Лечение завершено | Курс терапии закончен при отсутствии свидетельств неудачного лечения, но нет доказательств, что 3 и более посевов мокроты, сделанных один за другим с промежутками в 30 дней после интенсивной/интенсивной фазы лечения и окончания лечения дали отрицательный результат. |
| Неудача лечения | Выставляется если:  А - нет конверсии к концу интенсивной /инъекционной фазы лечения;  Б – бактриологическая реверсия после уже имеющейся конверсии;  В – подтверждена приобретённая в ходе терапии устойчивость к фторхинолонам, иъекционным противотуберкулёзным препаратам или препаратам из групп А и В;  С - прекращение лечения в результате возникновения НЯ, не поддающихся коррекции |
| Умер | Больной умер в процессе химиотерапии, причина смерти может быть любой. |
| Потрян для врачебного наблюдения | Больной, прервавший лечение на 2 месяца подряд. |
| Результат неизвестен | Больной ТБ, которого не занесли ни в одну из категорий результатов лечения. Сюда относятся случаи «перевода», а также те, у кого результаты лечения неизвестны. |
| Успешное лечение | Сумма больных в категориях «излечен» и «лечение завершено». |

Термины «конверсия» и «реверсия» посева означают следующее.

Конверсия (к отрицательному результату): считается, что у больного достигнута конверсия мокроты тогда, когда 2 посева подряд, сделанные с интервалом в 30 дней, дли отрицательные результаты. Датой конверсии считается дата сдачи образца мокроты на посев с первым отрицательным результатом.

Реверсия (к положительному результату): считается, что у больного произошла реверсия к положительному результату посева мокроты тогда, когда уже после достижения конверсии 2 посева подряд, сделанные с интервалом не менее 30 дней, дали положительные результаты.

Для формулировки «неудача в лечении» реверсия важна тогда, когда случается в продолжающей фазе.

**11.ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЁГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЁЗА** [[22,](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf) [23](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/259691/The-role-of-surgery-in-the-treatment-of-pulmonary-TB-and-multidrug-and-extensively-drug-resistant-TB.pdf), [24](https://www.researchgate.net/scientific-contributions/59340344_Iagor_Kalandadze), 25]

Для некоторых пациентов с ЛУ-ТБ хирургическое лечение может повысить его эффективность. Оперативное лечение является дополнением химиотерапии и может принести пользу пациенту, если проведена высококвалифицированным хирургом и завершена отличным послеоперационным уходом.

Для снижения риска трансмиссии особое внимание уделяется самым строгим мерам по предотвращению распространения туберкулёзной инфекции, поскольку инфекционный материал и аэрозоли генерируются в значительных количествах во время операции, при механической вентиляции и при гигиенических манипуляциях.

**В настоящее время определены следующие показания для хирургического лечения ЛУ-ТБ**:

**1**. **Экстренные** (невыполнение операции приведет к гибели больного в ближайшее время):

- профузное лёгочное кровотечение;

- напряжённый спонтанный пневмоторакс.

**2**. **Неотложные:**

- неуклонное прогрессирование ТБ, несмотря на адекватную контролируемую противотуберкулезную химиотерапию;

- рецидивирующее кровохарканье, которое не может быть остановлено с помощью других методов лечения.

**3. Плановые:**

- локализованные формы деструктивного ТБ с продолжающимся бактериовыделением после 4-6 мес. контролируемой противо-ТБ химиотерапии, подтвержденным бактериологическим исследованием и тестом лекарственной чувствительности.

- М/ШЛУ-ТБ, характеризующийся риском или неудачей противотуберкулезной химиотерапии.

**4. Осложнения и последствия ТБ процесса**:

- спонтанный пневмоторакс и пиопневмоторакс;

- эмпиема плевры с/без бронхоплеврального свища; бронхоплевротораккального свища;

- аспергиллома;

- бронхо-нодулярный свищ;

- панцирное лёгкое, плеврофиброцирроз или перикардит с циркуляторной и дыхательной недостаточностью;

- посттуберкулезные буллёзные изменения в лёгких, стенозы трахеи и крупных бронхов;

- симптоматические и хронические посттуберкулезные бронхоэктазы.

**Следует подчеркнуть, что должен быть мультидисциплинарный подход к пациенту, а решение об операции должно быть принято совместно фтизиатрами, хирургами, анестезиологами и другими специалистами.**

Продолжительность противотуберкулезной химиотерапии **до операции** на лёгких должна быть не менее 4 месяцев (от 4 до 6 мес.). Для больных с М/ШЛУ-ТБ схема лечения должна включать по крайней мере 4 препарата в надлежащих дозах. Рекомендуется выполнить операцию тогда, когда вероятная популяция *Mycobacterium tuberculosis* будет на самом низком уровне.

Сроки **послеоперационного лечения** зависят от категории случая. Необходимо продолжить лечение до завершения в соответствии с критериями длительности курса.

Для пациентов положительных по культуре на момент операции:

* для МЛУ-ТБ / РУ ТБ не менее 18 мес. после конверсии культуры;
* для ШЛУ-ТБ не менее 24 мес. после конверсии культуры.

Для пациентов отрицательных по культуре на момент операции:

* П/М/ШЛУ-ТБ лечение продолжается не менее 6-8 мес. после операции (в зависимости от послеоперационного выздоровления), но не менее основного курса лечения.

**12.ЛЕЧЕНИЕ ЛУ-ТБ В ОСОБЫХ СЛУЧАЯХ [**2**6].**

Перед началом лечения необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний у пациента с ЛУ-ТБ, назначить консультацию соответствующего специалиста и необходимый комплекс обследования для оценки степени тяжести сопутстующей патологии и подбора корректирующей терапии. Так как при некоторых заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения нежелательтных явлений на противотуберкулезные препараты. Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции необходимой терапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (окулиста, психиатра, нарколога, невролога, психолога, эндокринолога, инфекциониста, кардиолога и др.).

## **Беременность**

Все пациентки, женщины репродуктивного возраста перед началом лечения обязательно проходят тест на беременность. Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулёза. Прерывание беременности, особенно в поздние сроки, несёт серьёзную угрозу для жизни женщины. Лечение лучше начинать во 2 триместре беременности, чтобы избежать возможных тератогенных эффектов ПТП. Решение о задержке начала химиотерапии основывается на оценке клинического состояния женщины и тяжести, агрессивности процесса. Если все-таки необходимо начинать лечение, химиотерапия может включать в себя 3-4 эффективных ПТП. После родов возможно усиление схемы лечения.

Существует 5 классов безопасности противотуберкулёзных препаратов для беременных женщин:

1. Безопасность класса А – препарат безопасен.
2. Безопасность класса В – препарат предположительно безопасен (Bdq, E.)
3. Безопасность класса С – ожидаемая польза от препарата оправдывает возможный риск для плода (H, R, Z, Cm, Fq, Cs, PAS, Cfz, Clr, Lzd).
4. Безопасность класса D – препарат небезопасен, есть риск для плода (Amk, Eto, Pto, Dlm).
5. Безопасность класса Х – риск от препарата превышает любую возможную пользу.

Во время лечения беременной следует избегать назначения аминогликозидов, которые обладают особенно выраженным токсическим действием на плод, а также - тиоамидов. Они усиливают побочные эффекты и обладают выраженным тератогенным свойством. На протяжении всей беременности рекомендуется приём пиридоксина.

## **Грудное вскармливание**

Грудное молоко – лучшее питание для ребёнка. В молоке матери обнаруживается небольшая концентрация ПТП. Все препараты совместимы с грудным молоком. Поэтому кормящая мать на протяжении всего курса лечения должна получать полноценную химиотерапию. При наличии ресурсов возможны альтернативные источники питания младенца. Мать и ребёнок не должны быть полностью изолированы друг от друга. Но если мать является бактериовыделителем, уход за ребёнком поручается другим членам семьи, вплоть до получения отрицательных результатов мокроты. При кормлении мать может пользоваться респиратором или хирургической маской.

## **Сахарный диабет**

При лечении МЛУ-ТБ у больных, страдающих сахарным диабетом (СД), необходимо контролировать уровень глюкозы крови. В противном случае больные подвержены высокому риску неблагоприятного исхода заболевания. Кроме этого, СД способен усиливать побочные эффекты ПТП, прежде всего у пациентов с почечной дисфункцией и периферической полинейропатией. Назначение тиоамидов, фторхинолонов влияет на уровень сахара в крови, затрудняет диагностику. По этой причине назначения тиоамидов, аминогликозидов и других препаратов, действующих на эти системы, следует избегать.

Ведение пациента с сахарным диабетом будет эффективным если:

1. Поддерживать тесный контакт с эндокринологом.
2. Обучать пациентов основам диеты, контролю над массой тела, распознаванию симптомов гипо- и гипергликемии.
3. Следить за уровнем глюкозы. Целью должно быть сохранение уровня глюкозы в капиллярной крови на уровне 3,3-6,3 ммоль/л натощак и 5,6-7,8 ммоль/л перед сном.
4. Контролировать уровень калия и креатинина в крови 1 раз/месяц, а при необходимости чаще. При повышенном уровне креатинина проверить его клиренс и скорректировать дозы ПТП соответственно полученным данным. После корректировки проверять уровень креатинина каждую неделю до стабилизации.
5. При повышении АД необходимо назначить соответствующее лечение.

## **Почечная недостаточность**

Пациенты с явлениями почечной недостаточности требуют особенного внимания при назначении ПТП. Для них обычно используются более низкие дозировки ПТП или увеличиваются промежутки между их приёмами.

Для расчёта клиренса креатинина можно использовать следующую формулу:

Для мужчин СКФ = 1,23 х

Для женщин СКФ = 1,05 х

Для пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин или находящихся на гемодиализе назначение ПТП проводится соответственно предлагаемой таблице.

Таблица № 6- Рекомендуемые дозы и частота приема ПТП при почечной недостаточности

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Изменять ли частоту приёма? | Рекомендуемые дозы и частота приёма для больных с клиренс креатинина менее 30 мл/мин. или на гемодиализе |
| Изониазид | нет | 300 мг однократно ежедневно |
| Рифампицин | нет | 600 мг однократно ежедневно или 600 мг 3 раза в неделю |
| Пиразинамид | да | 25-35 мг 3 раза в неделю |
| Этамбутол | да | 15-25 мг/кг 3 раза в неделю |
| Левофлоксацин | да | 750-1000 мг 3 раза в неделю |
| Моксифлоксацин | нет | 400 мг 1 раз день. |
| Циклосерин | да | 250 мг 1 раз в день или 500 мг 3раза в неделю |
| Протионамид | нет | 250-500 мг ежедневно |
| Этионамид | нет | 250-500 мг ежедневно |
| Амикацин | да | 12-15 мг/кг 2-3 раза в неделю |
| Клофазимин | нет | 100 мг ежедневно |
| Амоксиклав | да | 1 г ежедневно из расчета на амоксициллин |
| Бедаквилин | -- | Приём препарата не рекомендуется |
| Деламанид | -- | Приём препарата не рекомендуется |
| Линезолид | нет | Возможен приём с осторожностью |
| Имипинем /Циластатин | Нет | Приём препарата не рекомендуется за исключением тех случаев, когда не позднее, чем через 48 часов должен проводиться гемодиализ |

## **Заболевания печени**

Противотуберкулёзные препараты первого ряда H, R, Z обладают самыми сильными гепатотоксическими свойствами. Среди препаратов второго ряда гепатотоксическими являются Bdq, Eto, Pto и PAS. Их воздействие на печень гораздо слабее. Самым сильным гепатотоксическим эффектом обладает Z.

Пациенты, перенесшие или имеющие заболевание печени, при отсутствии соответствующих клинических проявлений, могут получать лечение по обычным схемам. Однако за этими пациентами необходимо тщательно наблюдать из-за высокого риска развития гепатита.

Больным с хроническими заболеваниями печени не рекомендуется назначение Z, только в случае острой необходимости. Мониторинг печёночных тестов (билирубин, трансаминазы) проводится ежемесячно. При повышении их уровня более чем в 3 раза, необходимо остановить лечение туберкулёза до нормализации показателей, а после купирования явлений гепатита – терапию возобновить.

Если клиническая картина гепатита мало выражена или нет возможности приостановить лечение, то химиотерапия продолжается комбинацией из 4-х негепатотоксичных препаратов.

## **Судорожные состояния**

Перед началом лечения необходимо обязательно выяснить у пациента наличие судорожных состояний. У пациента с судорогами выясняют, какие лекарственные средства он использует для контроля подобных состояний и удаётся ли сдерживать судороги.

Больному с активными судорожными состояниями не назначается Cs, H, c осторожностью - имипинем. Однако, если эти препараты являются решающими в схеме лечения, их назначают совместно с адекватной противосудорожной терапией.

## **Психические заболевания**

Перед началом лечения ЛУ-ТБ необходимо выяснить наличие психических заболеваний у пациента, при необходимости провести консультацию психиатра. Использование Cs и Н не является абсолютно противопоказанным у этой категории пациентов. Однако побочные эффекты этого препарата встречаются у них гораздо чаще.

Необходим жёсткий мониторинг при назначении Cs и Н больным с психическими заболеваниями. Консультации психиатра, применение психотропных средств и групповая психотерапия необходимы для облегчения страданий пациента с психическими расстройствами.

При необходимости, пациент переводится в специализированное психиатрическое отделение, где ему будет оказан необходимый уход и продолжаться противотуберкулёзная терапия.

## **Алкогольная и наркотическая зависимость**

Зависимость от алкоголя и наркотиков не является противопоказанием для лечения туберкулёза. Пациенты, страдающие алкоголизмом и наркоманией, нуждаются в лечении по поводу их пагубной привычки. Желательно одновременно с лечением туберкулеза проводится и лечение зависимости. Лечение туберкулеза у таких пациентов должно проводиться под строгим наблюдением. Необходимо использовать все доступные меры для привлечения таких больных к лечению. Так как эти пациенты особенно склонны к прерыванию лечения. Кроме того, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, противотуберкулёзные лекарства могут вызвать серьёзные побочные явления и летальный исход.

Однако состояние алкогольного опьянения не является препятствием для приёма очередной дозы ПТП. Если же химиотерапия регулярно прерывается из-за поведения больного, то лечение приостанавливают для предупреждения амплификации лекарственной устойчивости. К лечению пациента привлекают нарколога для успешного преодоления зависимости. После чего терапия туберкулёза продолжается.

**Лечение ЛУ-ТБ у пожилых пациентов**

Лечение туберкулёза у людей старшего возраста вызывает определённые затруднения в связи с тем, что часто имеются сопутствующие заболевания, снижены адаптационные возможности организма, имеются органические или функциональные нарушения органов и систем.

Нередко в организме уже имеются отклонения в работе почек, печени, желудка, сердечно - сосудистой системы и другие. Это требует индивидуального подхода при назначении режима химиотерапии. У этих пациентов потенциально более высокий риск развития нежелательных явлений на противотуберкулёзные препараты.

Кроме того, некоторые пациенты уже принимают лекарственные средства, поэтому необходимо учесть лекарственное взаимодействие. Более частый мониторинг обследования позволит выявить развившееся отклонения и своевременно провести коррекцию лечения.

Следует избегать назначения инъекционных препаратов, особенно у пациентов с сахарным диабетом, гипертонической болезнью и другими заболеваниями, при которых почки вовлекаются в патологический процесс. Если в схеме лечения всё же необходим инъекционный препарат, рекомендуется использовать более низкую дозу лекарства:

1. Am – доза 10 мг/кг. (максимум 750 мг) 5-7 раз в неделю или 2-3 раза в неделю после начального периода;
2. Am – 15 мг/кг – 3 раза в неделю.

При приёме пероральных противотуберкулёзных препаратов, снижение дозы на 1 весовую категорию позволит улучшить переносимость лекарств и продолжить приём без нарушения схемы химиотерапии. Лекарства можно подключать постепенно, учитывая переносимость по 1-2 препарата в день, доводя до нужного количества.

## **Лечение ЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ** [[21]](http://mv.ecuo.org/download/consolidated-guidelines-on-the-use-of-antiretroviral-drugs-for-treating-and-preventing-hiv-infection-2016-2nd-eddition/).

Все ЛЖВ с диагностированным туберкулезом нуждаются в лечении ТБ и ВИЧ-инфекции, независимо от числа лимфоцитов CD4.

Следует стремиться подключить АРВ терапию как можно скорее, после начала противотуберкулёзной терапии, но не позднее первых 2-8 недель лечения ТБ. ВИЧ положительные пациенты, имеющие глубокую иммуносупрессию (количество клеток CD4 менее 50 клеток/мм3), должны получить АРТ в течение первых двух недель от начала лечения ТБ. Исключение составляют лишь пациенты с ТБ ЦНС, когда назначение АРТ может быть отсрочено до 8 недель в связи с риском смертельного ухудшения состояния при возникновении ВСВИ (воспалительный синдром восстановления иммунитета). Если пациент уже получает АРВ препараты, то ему подключают противотуберкулёзную терапию, учитывая лекарственное взаимодействие.

В 2016 г. ВОЗ рекомендовала тенофовир (TDF) + ламивудин (3TC) (или эмтрицитабин, FTC) + эфавиренз (EFV) 600 мг (атрипла) как основную антиретровирусную терапию первой линии (АРТ) для взрослых и подростков. Новые рекомендации ВОЗ с 2018 года предполагают замену Эфавиренца на Долутегравир (DTG) как альтернативный вариант для АРТ первой линии.

При одновременном приеме противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов наблюдается лекарственное взаимодействие, которое влияет на клиническое ведение ЛЖВ, больных туберкулезом. В наибольшей степени это касается рифампицина, который снижает уровень как ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), так и ИП (ингибиторы протеазы).

При лечении с бедаквилином возможно лекарственное взаимодействие с лопиновиром/ритонавиром – препараты увеличивают концентрацию бедаквилина. Эвафиренц (EFV) входит в состав препарата атрипла и снижает концентрацию бедаквилина в крови. В связи с этим, в схему лечения у этих пациентов предпочтительно включение деламанида. В случае невозможности применения деламанида и/или необходимости применения бедаквилина по клиническим показаниям в схеме лечения рекомендуется замена EFV на DTG.

У пациентов с ТБ/ВИЧ обязательно плановое назначение профилактического лечения котримаксозолом независимо от числа клеток CD4. Внедрение такого профилактического лечения для всех больных с ТБ/ВИЧ ко-инфекцией позволяет снизить общую смертность этой группы пациентов. Котримоксазол (триметоприм-сульфаметоксазол) назначают для предупреждения пневмонии, вызванной P. jirovecii, и энцефалита, вызванного Toxoplasmagondii, а также, ряда других бактериальных инфекций у людей, живущих с ВИЧ и ТБ.

При применении котримоксазола не отмечено существенного увеличения частоты побочных эффектов у ЛЖВ. Рекомендованная доза при проведении профилактической терапии котримоксазолом у взрослых и подростков составляет одну двойную таблетку (160 + 800 мг) в сутки. Огромное значение при профилактической терапии имеет приверженность лечению, поэтому полезно осуществлять непосредственный контроль приема этого препарата и противотуберкулезных лекарств, особенно у очень тяжелых больных. (Более подробная информация указана в «Клиническом руководстве по лечению ТБ и ВИЧ инфекции»)

**13.ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ/ПОМОЩЬ [**[19,20]](http://www.med.kg/ru/meditsinskoe-obrazovanie-i-nauka/kp-kr.html).

В настоящее время туберкулёз является излечимым заболеванием. Новые противотуберкулёзные препараты дают надежду на излечение во многих случаях. Однако, бывают случаи, когда все противотуберкулёзные возможности исчерпаны и пациент нуждается в паллиативном или симптоматическом лечении(см.также «Клиническое руководство по предоставлению пллиативной помощи больным туберкулёзом»).

**Показания для паллиативного лечения:**

* МЛУ/ШЛУ случаи ТБ с бактериовыделением, при которых назначение специфического лечения не представляется возможным по причине его неэффективности или непереносимости ПТП.
* Отягощающее состояние пациента, требующее симптоматического лечения и не поддающейся адекватной терапии в домашних условиях (асцит, кахексия, анорексия, высокая лихорадка, кровохарканье, легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, болевой синдром и др.) в случаях, когда пациент не принимает противотуберкулёзную терапию.
* Ограничение сообщества от воздействия инфекции.

**Подход паллиативной помощи должен быть интегрирован с существующими услугами, оказываемыми на месте оказания медицинской помощи (то есть на дому, в больнице, амбулаторно) и не является ни заменой, ни аналогом терапевтического противотуберкулезного вмешательства**

# **14. АКТИВНЫЙМОНИТОРИНГ И УПРАВЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ**

## **Клинический мониторинг и устранение нежелательных явлений (НЯ)**

Одной из сложностей, возникающих в процессе лечения случаев с ЛУ-ТБ, являются нежелательные явления (НЯ) при приеме ТБ препаратов. При некоторых сопутствующих заболеваниях, например, сахарном диабете, заболеваниях ЖКТ, почек, печени, психических расстройствах, выше риск возникновения неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов. Во время химиотерапии для предотвращения неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг в зависимости от назначенных лекарственных препаратов.

**Необходимо помнить, что:**

Некоторые НЯ могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать. Также если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении.

Во всех случаях в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Мониторниг нежелательных явлений см. в приложении №1.

**Фармаконадзор** – вид деятельности, направленный на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Фармаконадзор направлен на предотвращение вреда от нежелательных явлений (НЯ) или реакций, возникающих в результате использования лекарств в рамках программного использования; а также на содействие безопасному и эффективному использованию лекарственных средств, в частности путем предоставления своевременной информации пациентам, специалистам здравоохранения и общественности.

**Для чего нужен фармаконадзор за противотуберкулезными препаратами?**

Большинство лекарственных средств, используемых в настоящее время для лечения больных ТБ, существуют на рынке в течение нескольких десятилетий. Находящийся на лечении больной ТБ получает несколько противо-ТБ лекарственных средств одновременно, а сроки лечения могут составлять от нескольких месяцев до 2 лет и более. Это повышает вероятность появления нежелательных реакций, причем некоторые из них могут быть тяжелыми. Большинство пациентов, получающих лечение в связи с лекарственно-устойчивым ТБ, испытывают как минимум одно нежелательное действие препарата.

Термин «активный мониторинг и управление безопасностью ТБ» (сокращенно как aDSM) описывает новый компонент программы борьбы с ТБ для обеспечения активной и систематической клинической и лабораторной оценки пациентов при лечении ЛУ-ТБ или новых противотуберкулезных препаратов, чтобы выявлять, контролировать и сообщать о подозрительных или подтвержденных нежелательных реакциях.

**Определение Терминов и Классификация Нежелательных Явлений.**

**Нежелательная реакция**– непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата и предполагающая наличие, как минимум, возможной взаимосвязи с применением подозреваемого лекарственного препарата.

**Нежелательные явления** - любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, получающего фармацевтический продукт независимо от причинной связи с этим лечением. Нежелательное явление включает:

* непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;
* появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
* появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

К серьезным нежелательным явлениям относятся:

* смерть (смерть пациента по любой причине);
* состояние, угрожающее жизни. К подобным состояниям относят ситуации, когда действительно имелась непосредственная угроза жизни пациента, которая была устранена соответствующим вмешательством.
* состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации;
* состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности дееспособности. Значительной утратой трудоспособности может считаться неспособность выполнять свои профессиональные обязанности, что подтверждается выдачей больничных листов. Термин значительной утратой дееспособности подразумевает невозможность выполнять привычные работы по ведению хозяйства или ухаживать за собой.
* невынашивание плода, досрочное прерывание беременности в т.ч. по медицинским показаниям, которые возникли в ходе проведения терапии, появление дефекта развития. Под дефектом развития понимают ситуацию, когда во время приема лекарственного препарата у пациентки наступит беременность и после разрешения беременности пострадает новорожденный.

другое значимое, с медицинской точки зрения, событие. Под определение серьезного нежелательного явления может попасть любое значимое, с точки зрения врача, медицинское событие. Если врач считает, что развившееся у пациента событие заслуживает особого внимания, хотя и не попадает под перечисленные выше критерии, он все равно может расценить его как серьезное.

Кроме того, существуют определённые состояния у пациентов в процессе лечения и приёме лекарств, которые также нуждаются в репортировании. Это Нежелательные явления, представляющие особый интерес:

* Периферическая невропатия (парестезия) 3 -ей степени тяжести;
* Психические расстройства и токсическое поражение центральной нервной системы (например, депрессия, психоз, суицидальные намерения, судороги);
* Расстройства зрительного нерва (неврит зрительного нерва) или ретинопатия, 3-1 степени тяжести или выше;
* Ототоксичность (снижение слуха, потеря слуха);
* Миелосуппрессия (проявляется в виде анемии, тромбоцитопении, нейтропении или лейкопении),3-й степени тяжести или выше;
* Удлинение интервала QTс (по формуле Фридериция), 3-й степени тяжести или выше;
* Лактоацидоз;
* Гепатит (определяется как увеличение уровня аланинаминотрансферазы (ALT) или аспартатаминотрансферазы (АСТ);
* С превышением ≥5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), или увеличение уровня АЛТ или АСТ ≥3 раз выше ВГН с клиническими проявлениями;
* Увеличение АЛТ или АСТ ≥3x раз выше ВГН с сопутствующим увеличением билирубина ≥1.5 раз выше ВГН;
* Гипотиреоз;
* Гипокалиемия;
* Панкреатит;
* Фосфолипидоз;
* Острое повреждение почек (острая почечная недостаточность);
* Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения или изменениям в дозировках препарата. Явления, которые приводят к временному перерыву в лечении, полному прекращению или изменению дозы одного или нескольких лекарственных средств, назначенных врачом,
* НЯ, не перечисленные выше, но рассматриваемые лечащим врачом как клинически значимые.

**Осуществление фармаконадзора в Кыргызстане**

Согласно Постановления Правительства от 6 декабря 2018 года №564 «Об утверждении Порядка организации системы фармаконадзора» организация и обеспечение функционирования системы фармаконадзора осуществляется держателями регистрационных удостоверений и уполномоченным органом (ДЛОиМТ) в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года №87.

Сектор фармаконадзора был создан и функционирует на базе Департамента лекарственного обеспечения и медицинской техники (ДЛОиМТ) при Министерстве здравоохранения Кыргызстана. Уполномоченный орган осуществляет деятельность по фармаконадзору с соблюдением требований законодательства Кыргызской Республики в сфере защиты персональных данных.

**Принцип сообщений о возникновении нежелательных явлениях (НЯ)**

Информация о выявленных медицинскими работниками нежелательных реакциях – заполненная жёлтая карта в бумажном или электронном формате и представляется в уполномоченный орган:

- в срок до 10 календарных дней со дня выявления случаев нежелательных реакций;

- в срок до 3 календарных дней со дня выявления серьезных нежелательных реакций;

- в срок до 3 календарных дней со дня выявления нежелательных реакций, причиной которых предполагается применение некачественного лекарственного препарата.

Информация обо всех выявленных нежелательных реакциях фиксируется медицинскими работниками в истории болезни пациента, с сохранением отметки о направлении информации уполномоченному органу (ДЛОиМТ), а также, соответствующая информация сообщается, в Национальный центр фтизиатрии (НЦФ, отдел информатики и эпидемиологии, специалисту по лекарственному менеджменту). Далее верифицированная желтая карта НЦФ передает в Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (ДЛО и МТ МЗ КР) по адресу: г. Бишкек, ул. 3-линия, 25 или по электронной почте [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg) В свою очередь ДЛОиМТ МЗ КР полученное сообщение направляет в центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств, г Уппсала (Швеция).

Уполномоченный орган (ДЛОиМТ) осуществляет:

- оценку качества данных по безопасности и эффективности лекарственных средств;

- хранение данных по безопасности и эффективности лекарственных средств;

- оценку причинно-следственной связи (ПСС) между наступившим вредом и применением лекарственных препаратов, а также оценку критериев предсказуемости/непредсказуемости, степени серьёзности;

- выявление/управление сигналом;

- оценку соотношение «польза-риск»;

- оценку эффективности мер по минимизации/предотвращении рисков, принятых заявителем.

# **15. НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**Для пациентов, завершивших лечение:**

После успешного завершения лечения лицо, перенесшее ЛУ-ТБ, находится под наблюдением на базе ПМСП в течение 2-х лет. Контрольное обследование проводится фтизиатром каждые 6 месяцев. Объём обследования включает: опрос, физикальное обследование, простая 2-х микроскопия и культуральное обследование мокроты (при наличии кашля), обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, дополнительные обследования по показаниям.

Если пациент остаётся **бактериовыделителем через 8-12 месяцев лечения**, или при наличии признаков стойкой нетрудоспособности, он представляется на МСЭК с целью получения инвалидности.

Пациенты, отказавшиеся от лечения, обследуются каждые 6 месяцев, данные о пациентах должны сохранятся в общем ТБ регистре.

# **16. ДОПУСК К РАБОТЕ И УЧЕБЕ**

Пациент может приступить к работе или учёбе ещё до окончания курса химиотерапии при соблюдении определённых условий:

**Для пациентов с ПЛУ-ТБ:**

- пациент получает эффективный курс лечения, достигнуто клинико-рентгенологическое улучшение и имеет 2 и более отрицательных посевов мокроты.

**Для пациентов с МЛУ-ТБ:**

- пациент получает эффективный курс лечения, достигнуто клинико-рентгенологическое улучшение, закончил инъекционную фазу лечения и имеет 3 и более отрицательных результата посевов мокроты. При краткосрочных режимах после окончания инъекционной/интенсивной фазы (4-6 месяцев). Для пациентов, которые не получают

инъекционный препапрат, через 8 месяцев эффективного лечения и имеют 3 и более отрицательных результата посевов мокроты.

**Для пациентов с пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ**:

- пациент получает эффективный курс лечения в течение 12 месяцев, достигнуто клинико-рентгенологическое улучшение и имеет 4 и более отрицательных посевов мокроты.

**Если пациенту проведён радикальный вид операции на лёгком:**

**-**  пациент получает эффективный курс лечения и имеет отрицательные посевы в количестве соответственно формам лекарственной устойчивости указанные выше.

# **17.ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение №1**

**Исходные данные и результаты последующих обследований в рамках мониторинга эффективности и безопасности лечения МЛУ/ШЛУ ТБ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Обследование** | | **Исходные данные (в начале лечения МЛУ/ШЛУ ТБ)** | **Интенсивная фаза** | **Поддерживающая фаза** | **Последующее наблюдение после завершения лечения** | **Комментарии** |
| **Клиническая оценка** | | | | | | |
| Приверженность к лечению и переносимость |  | | Ежедневно во время встреч с провайдером ответственным за лечение под непосредственным наблюдением | |  |  |
| Оценка клинициста | X | | Ежедневно в течение первых недель в случае госпитализации и как минимум каждую неделю на амбулаторном лечении до того пока пациент не достигнет стабильной переносимости. После стабилизации пациента проверяют дважды или один раз в месяц. | Ежемесячная оценка, за исключением случаев, когда есть медицинская необходимость осматривать пациента чаще. | На 6-м месяце и 12-м месяце | Провайдер, ответственный за лечение под непосредственным наблюдением встречается с пациентом ежедневно между консультациями и сообщает клиницисту в случае, если есть вопросы, вызывающие беспокойство. |
| Обучающая консультация, консультации по психологическим и социальным вопросам | X | | Повторить в случае, если есть назначение | Повторить в случае, если есть назначение | Повторить в случае, если есть назначение | Предоставить новую информацию о лекарствах и схемах (если таковая есть), включая основные моменты из формы информированного согласия |
| Психиатр/ специалист по ВИЧ-инфекции/нарколог  и т.д. | По назначению | | По назначению | По назначению | Повторить в случае, если есть назначение |  |
| Вес | X | | Ежемесячно | Как минимум ежеквартально | На 6-м месяце и 12-м месяце | Более часто для детей для корректировки дозировок в соответствии с весом |
| Рост | X | | Ежемесячно для детей | Ежемесячно для детей |  | Более часто для детей (для оценки роста и индекса массы тела) |
| Неврологический осмотр | По назначению | | По назначению | По назначению | По назначению | Особое внимание для пациентов, принимающих линезолид |
| Аудиометрия | X | | Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов | Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов | По назначению |  |
| Рентген грудной клетки | X | | Каждые 3 месяцев, при необходимости чаще. | Каждые 6 месяцев, при необходимости чаще. | На 6-м месяце и 12-м месяце |  |
| Электрокардиограмма | Рекомендуется для всех. Обязательна для пациентов, принимающих бедаквилин или деламанид. | | На 2, 4, 8, 12 и 24-ой неделях после начала приема бедаквилина или деламанида. Ежемесячно, если принимаются, другие препараты (помимо бедаквилина и деламанида), вызывающие пролонгирование интервала QT. При необходимости – чаще. | Ежемесячно для пациентов, принимающих бедаквилин или деламанид |  | Особое внимание для пациентов, принимающих более одного препарата, вызывающего пролонгирование интервала QT (бедаквилин, деламанид, Mfx, Lfx, Cfx) или для пациентов с низким альбумином (<3,4 g/dl) |
| Тест на остроту зрения с помощью таблицы Снеллена и тест на цветовое зрение | Для пациентов, принимающих этамбутол или линезолид в течение длительного периода | | По назначению | По назначению | По назначению |  |
| **Бактериологические тесты** | | | | | | |
| Мазок | | X | Ежемесячно | Ежемесячно | На 6-м месяце и 12-м месяце |  |
| Посев | | X | Ежемесячно | Ежемесячно | На 6-м месяце и 12-м месяце |
| Определение ТЛЧ к препаратам второго ряда | | X | По назначению: если у пациента сохраняется БК+ или если произошла реверсия после 4 месяцев лечения | По назначению: если у пациента произошла реверсия после конверсии | При БК+ результатах | Повторить ТЛЧ для пациентов, у которых сохраняется статус БК+ или произошла реверсия после 4 месяцев лечения. Это также включает ТЛЧ к новым препаратам (бедаквилин и деламанид), если они включены в схему лечения. |
| **Лабораторное тестирование** | | | | | | |
| Уровень гемоглобина и количество лейкоцитов | | X | Ежемесячно | Как минимум ежеквартально | По назначению | Если пациент принимает Lzd, то проверять необходимо еженедельно в течение первого месяца, затем ежемесячно или по симптомотической необходимости. Для ВИЧ-инфицированных пациентов на зидовудине проверять необходимо ежемесячно в начале, а затем по симптомотической необходимости. |
| Тромбоциты | | По назначению | По назначению | По назначению | По назначению | Назначается для пациентов, принимающих Lzd |
| Креатинин сыворотки | | X | Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов | Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов | По назначению | Каждые 1-3 недели для ВИЧ-пациентов, диабетиков и других пациентов с высокими рисками |
| Сывороточный калий | | X | Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов | Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов | По назначению | Каждые 1-3 недели для ВИЧ-пациентов, диабетиков и других пациентов с высокими рисками |
| Уровень магния в сыворотке и кальций | | По назначению | По назначению | По назначению |  | Проверить уровень кальция и магния в случае диагностирования гипокалиемии. На исходном этапе и затем ежемесячно, если пациент принимает бедаквилин и деламанид. Повторить если наблюдаются отклонения по показателям ЭКГ |
| Ферменты печени (АЛаТ/АСТ, АСАТ/СГПТ) | | X | Ежемесячно | Как минимум ежеквартально | По назначению | Периодический мониторинг (каждые 1-3 месяца) для пациентов на длительном приеме Z и пациентов с риском возникновения или с симптомами гепатита. Ежемесячно, если у пациента ВИЧ-статус и он принимает бедаквилин. Для пациентов с вирусным гепатитом проверять каждые 1-2 недели в течение первого месяца, затем каждые 1-4 недели |
| Тиреотропный гормон (ТТГ) | | X | 1 раз каждые 6 месяцев и при необходимости. | По назначению | По назначению | Тщательный мониторинг, если пациент получает Eto/Pto и/или ПАСК. Каждые 3 месяца, если пациент принимает оба препарата, каждый 6-ой месяц, если пациент принимает один из препаратов |
| Сывороточный альбумин | | X | Каждые два месяца для пациентов, принимающих деламанид | По назначению | По назначению |  |
| Липаза/амилаза | | По назначению | По назначению | По назначению | По назначению | Особое внимание для пациентов, принимающих бедаквилин, линезолид, D4T, ddl или ddc и в случае, если наблюдаются факторы риска |
| Молочная кислота | | По назначению | По назначению | По назначению | По назначению | Из-за выработки молочной кислоты у пациентов, принимающих линезолид и АРВ-терапию |
| Сахар сыворотки крови | | X | По назначению | По назначению | По назначению | Измерять уровень глюкозы в крови натощак на исходном этапе и ежемесячно. |
| Тест на беременность | | X | По назначению | По назначению | По назначению |  |
| ВИЧ тест | | X | По назначению | По назначению | По назначению | Повторить если есть клинические показания; можно рассмотреть вариант проведения теста дважды в год в странах с высоким бременем ВИЧ |
| Клубочковая фильтрация | | По назначению | По назначению | По назначению | По назначению | Для групп риска (пожилые люди, сахарный диабет, прием нефротоксических препаратов и т.д.) |
| Серологический анализ на вирусный гепатит (В и С) | | Для всех пациентов приналичии ресурсов | По назначению | По назначению | По назначению | В зависисмости от риск-факторов |

**Приложение 2.**

**КЛИНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ/ШЛУ-ТБ** (заполняется лечащим врачом)

**Фамилия и имя пациента \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Дата начала лечения \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_\_**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Основные исследования** | **Норма** | **До лечения** | **Месяц лечения** | | | | | | | | | | | |
| 0 мес | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | ...мес | ...мес | ...мес | ...мес | ...мес | ...мес |
|  | **Дата** |  | дд/мм/гг | **дд/мм/гг** | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг |
|  | Вес / Рост |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Гемоглобин (г/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Эритроциты (1012) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Лейкоциты (109) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Тромбоциты (109) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | СОЭ мм/час |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | АЛТ (ммоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | ACT(ммоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Глюкоза (ммоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Креатинин (мкмоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Альбумин (г/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 'К (ммоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Са (ммоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Mg (ммоль/л) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Аудиография\* | D-N |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| S-N |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Тест на остроту зрения\*\* | D-N |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| S-N |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Тест Ишихара\*\*\* |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**\* D-** правый**, S-** левый, **N-** норма, **1-** I стадия (26-40 Db)**, 2 –** II стадия (41-55 Db)**, 3-** III стадия (56-70 Db), **4 –** IVстадия (>71 Db)

\*\* **D-** правый**, S-** левый, **N-** норма, **1** – легкое нарушение, **2** – умеренное нарушение, **3** – тяжелое нарушение, **4**– слепота

\*\*\* **N**– норма, **1** - незначительное снижение цветовосприятия, **2** - существенное снижение цветовосприятия, **3** -снижение цветовосприятия на грани его утраты

**Данные ЭКГ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ЭКГ/ QTc Дата**\_\_\_\_\_** Результат | **Норма**  *<430 (м)*  *<450 (ж)* | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**Исследования по показаниям**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Норма** | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг | дд/мм/гг |
|  | Тиреотропный гормон (ТТГ) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Липаза |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Амилаза |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Тест на беременность |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Другое |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

***Примечание: частота и показания для проведения исследований по вышеперечисленным пунктам:***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1.** | Ежемесячно | **12.** | При лечении Dlm - 1 раз в 2 мес до 6 мес лечения; после 6 мес – по показаниям |
| **2.** | Ежемесячно до 6 мес. лечения; после 6 мес - минимум 1 раз в квартал | **13.** | При лечении инъекционными ПВР и при назначении Bdq, Dlm – ежемесячно |
| **3, 4.** | См п.2 | **14, 15.** | При назначении Bdq, Dlm – ежемесячно |
| **5.** | При лечении Lzd и при ВИЧ позитивном статусе: в 1-й месяц еженедельно, далее см п.2. | **16.** | При лечении инъекционными препаратами – ежемесячно |
| **6.** | См п.2 | **17, 18.** | При лечении Lzd и E – ежемесячно |
| **7, 8.** | При вирусном гепатите: в 1-й месяц еженедельно, далее см п.2. | **19.** | При лечении Bdq, Dlm, Cfz, Mfx или с низким уровнем альбумина (<3,4g/dl) - в 1-й месяц еженедельно, далее ежемесячно |
| **9.** | До начала лечения, далее по показаниям | **20.** | При лечении Pto и Pas – 1 раз в три месяца; при лечении одним из них (Pto или Pas) – 1 раз в 6 мес |
| **10.** | При лечении инъекционными препаратами – ежемесячно | **21, 22.** | По показаниям |
| **11.** | При повышенном показателе креатинина рассчитать клиренс креатинина | **23.** | Женщинам детородного возраста - до начала лечения, далее по показаниям |

## **Приложение №3**

## **Наблюдение и коррекция нежелательных явлений химиотерапии**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нежелательные реакции** | **Возможный виновный препарат** | **Клиника** | **Мониторинг** | **Методы коррекции** |
| **Тошнота, рвота** | Eto  Pto  PAS  H  E  Z  R  Amx/Сlv  Cfz  Lzd  Imp/Cln | Возможные симптомы дегидратации:  Сухость во рту, снижение АД, слабость, ортостаз | **Оценить опасность обезвоживание!**  Контроль электролитов крови, состояние печёночной и почечной функции.  Исключить желудочное кровотечение, беременность | 1. Определить степень дегидратации, провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.  2. Возможно назначение препарата другого производителя.  3. Обильное питье воды, сока и чая.  4. До лекарственного приема дать больному лёгкую еду или прием лекарств сразу после еды.  5. Суточную дозу препарата делить на 2 приема или на ночь.  6. Медикаментозная терапия: метоклопрамид, прометазин, ондасетрон.  7. Применение бензодиазепинов за 30 минут до приема.  8. Снижение суточной дозы лекарств на 1 весовую категорию.  9. Временная отмена приема препарата на 2-4 дня, с последующим подключением с постепенным повышением дозы.  10. Замена ПТП при неэффективности проводимых мероприятий. |
| **Гастрит** | PAS  Eto  Pto  Сfz  Fq  H  E  Z | Боли и неприятные ощущения в эпигастральной области, вздутие живота, изжогу, кислый привкус во рту. | Рентгеноскопия желудка, фиброгастро-  скопия, диагностика и лечение Helicobacterpylori, панкреатит, гепатит, лактоацидоз.  Исключить приём других медикаментов (НПП) как причину гастрита. | 1. Диета, исключить курение, газированные напитки, напитки, содержащие кофеин.  2. Противотуберкулезные препараты принимать после еды. Назначить инъекционную форму противотуберкулёзных препаратов в/м или в/в.  3. Медикаментозная терапия:  **Блокаторы H2 гистаминовых рецепторов**:  **Ранитидин, Фамотидин**.  **Ингибиторы протонного насоса:**  **Омепразол.**  **Препараты висмута**: висмута трикалия дицитрат.  4. При отсутствии эффекта – снижение дозы ПТП или замена другим лекарством.  5.Отмена ПТП на 1-7 дней с последующим подключением в сниженной на 1 весовую категорию дозе. |
| **Диарея** | PAS  Eto  Pto  Fq  Amx/Clv  и другие препараты | Жидкий водянистый стул более 4 раз в сутки.  Возможны симптомы дегидратации:  сухость во рту, снижение АД,  слабость, ортостаз. | **Оценить признаки обезвоживания**!  Контроль уровня электролитов.  Исключить инфекцию,  другие причины. | 1. Диета с ограничением продуктов, усиливающих моторику желудочно-кишечного тракта  2. Контроль уровня электролитов и их восполнение.  3. Медикаментозная терапия:  **Препараты, уменьшающие моторику кишечника:**  **Лоперамид.**  4. При неэффективности мероприятий, снижении массы тела – отмена препарата, вызвавшего диарею. |
| **Панкретит** | Lzd  H  Любой препарат | Боли в эпигастральной области, левом подреберье, опоясывающего характера, тошнота, рвота, лихорадка. | Проверить биохимические показатели функции печени, уровень амилазы и липазы, общий анализ крови.  Исключить камни в желчном пузыре, употребление алкоголя другие причины. | 1.Отменить препарат  2. Консультация и лечение у гастроэнтеролога |
| **Токсический гепатит** | Z  H  R  Eto  Pto  PAS  Bdq  E  Fq | Тошнота, рвота, желтуха, темная моча, светлый кал, боли в правом подреберье, сниженный аппетит на фоне повышения уровня печеночных трансаминаз и билирубина в 3 раза и более. | Контроль уровня печеночных трансаминаз и билирубина. Исключить другие причины гепатита.  Консультация инфекциониста, гепатолога. | 1. При высоком уровне печеночных трансаминаз (более, чем в 3 раза) отменить все ПТП.  2. Провести дезинтоксикационную терапию.  3. Исключить наиболее гепатотоксичные препараты. Если комбинация препаратов содержат минимум три не гепатотоксичных препарата (этамбутол, фторхинолон, циклосерин и аминогликозид), то химиотерапию можно продолжить. Если менее, чем три препарата, следует временно прекратить лечение до нормализации энзимов.  4. После разрешения гепатита ПТП следует вводить последовательно, добавляя новый препарат каждые 3-4 дня под строгим контролем функции печени. |
| **Головная боль** | Cs  Fq  H  Bdq | Головная боль, возможна сопутствующая депрессия, нарушение сна, тревожные расстройства | Сбор анамнеза, физикальное обследование, специальные обследования по показаниям.  Консультация невропатолога. Исключить нарушения мозгового кровообращения, менингит, гипертонический криз, мигрень и т.д. | 1. Приём достаточного количества жидкости, до 2-3-х литров.  2. Медикаментозная терапия:  Пиридоксина гидрохлорид по 50 мг. на 1 капсулу Циклосерин, 1 таблетку Линезолид, 2 таблетки Изониазид.  3. Нестероидные противовоспалительные препараты:  Ибупрофен, Парацетомол, Диклофенак.  4.Трициклические антидепрессанты:  Амитриптилин.  5. Возможна замена противотуберкулёзного препарата при отсутствии эффекта. |
| **Периферическая**  **нейропатия** | Lzd  Cs,  ,H  Am  Fq  Eto/Pto  E | Чувство жжения кистей и стоп, боли в области стоп, особенно по ночам, слабость в ногах, особенно по ночам, судороги в икроножных мышцах | Сбор анамнеза,  консультация невропатолога.  Оцените другие причины: сахарный диабет, ВИЧ, приём алкоголя, гипотиреоз, авитаминоз, недостаточность питания. | 1. Медикаментозная терапия:  Назначить пиридоксина гидрохлорид в максимальной суточной дозе до 200 мг/сут peros, в/м, в/в кратковременно (3-5 дней) для купирования побочного действия. Предпочтение отдается ежедневному таблетированному приему Пиридоксина до 150мг при наличии ресурсов.  2.Трициклические антидепрессанты:  Приём Амитриптилина на ночь, начать с минимальной дозы и постепенно повышать дозу до эффективной.  3.Нестероидные противовоспалительные препараты:  Ибупрофен, Парацетамол, Диклофенак.  4. Если в схеме есть препарат Линезолид, то необходимо отменить!  Не использовать амитриптилин совместно с Линезолидом! |
| **Судороги** | Cs  H  Fq  Imp/Cln | Потеря сознания, непроизврльные движения или вялость, недержание мочи и кала, состояние после судорог сопровождается спутанностью сознания или сонливостью | Исключить эпилепсию, менингит, энцефалит, нарушения мозгового кровообращения, объемные образования головного мозга, нарушение электролитного баланса, уремию, печёночную недостаточность другие причины | 1. Отменить препарат, вызвавший судороги. По возможности заменить другим лекарством.  2.Консультация психиатра.  3. Медикаментозная терапия в момент приступа:  Препараты витаминов группы «В»,  Пиридоксина гидрохлорид от 100 до 300 мг.  Транквилизаторы:  Диазепам 10 мг в/в струйно медленно на глюкозе 5%-20 мл, можно повторить через 10-15′, до 70 мг/сут.  Противосудорожные средства:  Фенитоин в/в, медленно 10-20 мг/кг (до 1000 мг) или перорально сначала 400 мг, затем по 300 мг через 2 и 4 часа.  4. Медикаментозная терапия после купирования приступа:  Прием противосудорожных препаратов возможен на протяжении всего курса химиотерапии по назначению невропатолога: Карбамазепин, Фенитоин.  5. После разрешения судорог возобновить приём лекарств один за другим. При возобновлении Циклосерина начинать с дозы на одну весовую категорию ниже. |
| **Ототоксичность** | Am | Снижение и потеря слуха, звон в ушах. | Консультация сурдолога, Аудиометрия ежемесячно. | Исключить их схемы инъекционный препарат.  Если невозможно отменить, то снизить дозу инъекционного препарата на 1 весовую категорию до 0,75-0,5.  Снижение кратности приема препарата. Приём в полной дозировке 5 раз в неделю или 3 раза в неделю. |
| **Вестибулярные нарушения** | Am | Вестибулярные нарушения: нарушения равновесия, атаксия и проблемы со зрением. | Консультация невропатолога, исключить паркинсонизм, алкогольную зависимость, приём других лекарств. | 1. Прекращение приёма всех препаратов на несколько дней поможет выяснить причину нарушения равновесия. Кратковременное головокружение могут вызывать Cs, Fq, Eto/ Pto, H, Lzd.  2. Заменить инъекционный препарат другим лекарством.  3. Для уменьшения симптомов головокружения назначить препараты, действующие на 8 пару черепно-мозговых нервов с гистаминергическим эффектом. |
| **Депрессия** | Cs  Eto  Pto | Раздражительность, чувство подавленности, беспокойство, нарушения сна, потеря аппетита, изменения поведения, чувство вины, психомоторная заторможенность, агрессия, суицидальные попытки. | Наблюдение, при тяжелой депрессии – срочная психиатрическая помощь. Оценить другие возможные причины: гипотиреоз, злоупотребление психоактивными веществами, приём АРВ препаратов. | 1.Консультация психиатра! Проведение интенсивной психотерапии, консультирование пациентов и родственников, групповая психотерапия.  2. Включить антидепрессивную терапию по назначению психиатра.  3. Медикаментозная терапия:  Препараты витаминов группы «В»,  Пиридоксина гидрохлорид из расчета 50 мг на 250 мг Cs, до 200 мг/сут.  Трициклические антидепрессанты:  Амитриптилин, Прозак.  4. Дальнейшее медикаментозное лечение туберкулёза проводить совместно с назначениями психиатра. |
| **Психоз** | Cs  Fq  H  Eto  Pto | Зрительные или слуховые галлюцинации, параноидальные состояния, мания, изменения поведения | Оцените другие причины развития психоза, психосоциальные факторы, депрессию, гипотиреоз, другие лекарственные средства, употребление наркотиков и алкоголя. Исключить ХПН. | 1. Остановить приём препарата до устранения симптомов.  2. Консультация психиатра.  3. Госпитализация в специализированное учреждение.  4. Медикаментозное лечение:  Препараты витаминов группы «В»:  Пиридоксина гидрохлорид до 200 мг/сут вместе с ПТП кратковременно (3-5 дней) или до полного купирования побочной реакции.  Для купирования приступав в случае агрессии, психомоторного возбуждения и склонности к самоповреждению Аминазин в соответствии с весом пациента и тяжести приступа 2,0 - 4,0 в/м, с последующим обязательным контролем АД.  5.Начать лечение психоза по рекомендациям психиатра (возможно на протяжении всего курса химиотерапии будет необходим приём психотропных средств). |
| **Бессонница** | Cs  Fq  Eto  Pto | Нарушение сна. | Сбор анамнеза. Выяснение причин нарушений сна. | 1.Консультация психиатра. Лечение в соответствии с назначениями психиатра.  2. Возможна замена противотуберкулёзного препарата. |
| **Артралгии** | Z  Fq  Eto  Pto  Bdq | Мышечные и суставные боли. | Сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование.  Исключить артралгии другого генеза. | 1. ЛФК  2.Медикаментозное лечение:  Нестероидные противовоспалительные препараты:  Ибупрофен, Парацетамол, Диклофенак.  3. При отсутствии эффекта снижение дозы на 1 весовую категорию, возможна замена препарата.  4.При неустранимых явлениях – отменить препарат. |
| **Гипотиреоз** | PAS  Eto  Pto | Увеличение щитовидной железы, усталость, недостаток энергии, депрессия, непереносимость холода, запоры, судороги, потеря аппетита, увеличение веса, сухая кожа, грубые, сухие волосы, уровень ТТГ выше 10 IU/m | Наблюдение, контроль ТТГ ежемесячно или чаще. | 1. Исследовать уровень гормонов щитовидной железы.  2. Консультация эндокринолога.  3. Медикаментозное лечение:  Тиреозамещающие гормоны:  Назначить курс лечения Тироксином по рекомендации эндокринолога. |
| **Снижение уровня K+, Mg++**  **Са++** | Аm  PAS | Общее недомогание, слабость, миалгии, парестезии, слабость в нижних конечностях, судороги, головокружение, головная боль, тошнота, запоры, тахикардия, изменения ЭКГ, K+ <3,3 ммоль/л, Mg++ <1,5 ммоль/л | Контроль электролитов крови | 1. Диета, обогащенная K+ и Mg++.  2. Медикаментозное лечение:  Препараты для возмещения электролитов.  В зависимости от снижения уровня калия, магния и кальция проводить терапию возмещения. Приём перорального Калия и Магния проводят за 2 часа до или 4 часа после приёма фторхинолонов. Лечение проводится под контролем уровня электролитов (см. приложение). |
| **Почечная недостаточность** | Аm | Часто бессимптомно, повышение мочевины, креатинина, клиренс креатинина меньше 0,5 мл/кг/ч или 30 мл/ч.  Олигурия, анурия, отеки, тошнота, отсутствие аппетита, недомогание, одышка. | Контроль остаточного азота, мочевины, креатинина, определение фильтрационной функции почек. | 1. Во всех случаях повышения креатинина обязателен подсчёт фильтрационной функции почек.  2. Отменить инъекционный препарат.  3. Уточнить влияние всех остальных противотуберкулезных препаратов, скорректировать прием в соответствии с клиренсом креатинина (см. таблицу в разделе специальные ситуации). |
| **Аллергический дерматит** | Любой препарат | Зуд кожных покровов, сыпь на ограниченных участках тела до генерализованного распространения. | Исключить другие причины сыпи, чесотку, аллергены, кожные заболевания.  Консультация кожвенеролога. | 1. Оцените признаки тяжёлых форм сыпи на коже и слизистых оболочках.  2.При тяжёлой формсе сыпи – прекратить лечение до разрешения аллергической реакции.  3. Проверить ферменты печени для исключения гепатита.  4. Рассмотрите список лекарств, которые принимает пациент.  5.Медикаментозное лечение:  Антигистаминные препараты:  Дифенгидрамин, Хлорфенирамин, Лоратадин.  Гидрокортизоновая мазь может применяться местно.  Преднизолон в низких дозах 10-20 мг/сут в течение нескольких недель в рефрактерных случаях.  6.После разрешения сыпи повторно вводите по 1 препарату так, чтобы лекарство с вероятной аллергией было последним по очереди.  7. При выраженном дерматите отменить виновный препарат. |
| **Синдром Стивена-Джонса** | Любой препарат. | Лихорадка, воспалительное поражение кожи и слизистых с симптомами общей интоксикации. | Исключите другие причины ухудшения состояния. | 1. Срочная госпитализация в стационар!  2. Немедленно остановить лечение ПТП.  3. Замещение жидкости и электролитов.  4. Кортикостероиды.  5. Антибиотики широкого спектра действия. |
| **Анемия** | Lzd  H  Th | Слабость, одышка при физическом напряжении, стенокардия. Бледность кожных покровов и слизистых, тахикардия, ортостатическая гипотензия. | Исключить заболевания крови, другие лекарства, проверить эритроцитарный объём, провести анализ ретикулоцитов, проверить уровни железа сыворотки крови, ЛДГ, билирубина и гаптоглобина для исключения гемолиза. Вероятность других причин анемии имеется в начале лечения, однако снижается в середине курса химиотерапии. | 1. Медикаментозное лечение:  Препараты железа: сульфат железа  Фолиевая кислота  2. В случае тяжёлой анемии - переливание крови.  3. При анемии 1 и 2 степени рассмотреть вопрос о снижении дозы Линезолида до 0,3.  При анемии 2 степени снизить дозудо 0,3.  При анемии 3-4 степени отменить линезолид до нормализации показателей крови. Затем назначить в дозе 0,3. |
| **Бронхоспазм** | Любой препарат | Одышка,  свистящее дыхание. Часто сопровождает анафилаксию, характеризуется частичной или полной непроходимостью дыхательных путей. | После купирования приступа исключить другие причины бронхоспазма (бронхиальная астма и т.д). | 1. Отмена виновного препарата.  2. Медикаментозное лечение:  Бета-агонисты:  Сальбутамол каждые 4-6 часов или  М-холинолитики:  Ипратропиум бромид  Ингаляционные кортикостероиды:  Беклометазон  В тяжелых случаях системные кортикостероиды:  Преднизолон 1 мг/кг per os с постепенным снижением дозы или  Дексаметазон **4** мг в/в каждые 4-6 часов |
| **Анафилаксия** | Любой препарат | Крапивница, сыпь, ангионевротический отек, тошнота, боли в животе, понос, артралгии, миалгии, одышка, свистящее дыхание, понижение АД, шок | Исключить другие причины: укусы насекомых, другие лекарства, пищевые продукты | 1. Исключить препарат, вызвавший реакцию.  2. проведите мероприятия по поддержанию жизненно важных функций, обеспечивая проходимость воздушных путей, дыхания и кровообращения.  3. Медикаментозное лечение:  Адреналин (эпинефрин**)** 0,1%-0,1-0,5 мг строго п/к, можно повторять каждые 20'  Антигистаминные препараты:  Дифенгидрамин, димедрол.  Кортикостероиды:  Преднизолон до 1 мг/кг per os с постепенным снижением дозы.  Дексаметазон 4 мг в/в каждые 4-6 часов. |
| **Неврит зрительного нерва** | Lzd  E  Eto/Pto | Нарушение цветоощущения, скотомы, яркие вспышки перед глазами, выпадение полей зрения, затуманенность. | Исключить другие причины, консультация окулиста | 1. Отмена «виновного» ПТП |
| **Лактоацидоз** | Lzd | Накопление молочной кислоты в тканях организма. Тошнота, рвота, боли в животе, беспокойство, тревога, гипотония, тахикардия. | Раннее выявление и лечение повышенного уровня молочной кислоты в крови | 1. Отмена «виновного» ПТП |
| **Удлинение интервала QТ** | Bdq  Mfx  Cfz  Lfx  Dlm | Удлинение интервала **QТ** свыше 450 мс | Контроль ЭКГ в динамике лечения, контроль электролитов К**+**, Mg**++**. При удлинении интервала QT от 450 – 500 м/с более частый мониторинг ЭКГ. | 1.При превышении интервала свыше 500 мс, остановить лечение препаратами, удлиняющими интервал QTcF, в том числе непротивотуберкулёзные до нормализации QTcF.  2. Проверить уровни К**+**, Mg**++**. Провести возмещение электролитов и поддерживать их в нормальном диапазоне.  3. Исключить другие препараты с пролонгацией интервала **QТ.**  4.Контролировать почечные и печёночные функции. В случае их нарушений скорректировать дозы препаратов. |

## **Приложение №4.**

## **Шкала Наранжо для оценки причинно-следственной связи**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Вопросы** | **Да** | **Нет** | **Неизвестно** |
| 1 | Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР? | +1 | 0 | 0 |
| 2 | НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства? | +2 | -1 | 0 |
| 3 | Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота? | +1 | 0 | 0 |
| 4 | Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата? | +2 | -1 | 0 |
| 5 | Есть еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать НПР? | -1 |  | 0 |
| 6 | Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? | +1 | 0 | 0 |
| 7 | Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения? | +1 | 0 | 0 |
| 8 | Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах? | +1 | 0 | 0 |
| 9 | Была ли НПР подтверждена объективно? | +1 | 0 | 0 |
| 10 | Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо? | -1 | +1 | 0 |

В зависимости от суммы баллов по шкале Наранжо оценивают степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НПР»:9 баллов и более - определенная связь;5-8 баллов - вероятная связь;1-4 балла - возможная связь;0 баллов и менее - сомнительная связь.

**Приложение № 5**

Дозы противотуберкулёзных препаратов.

Суточные пероральные дозировки приема противотуберкулезных препаратов для взрослых с учетом веса (для пациентов с весом ≥30 kg)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ПРЕПАРАТЫ** | **Суточная дозировка** | **30–35 кг** | **36–45 кг** | **46–55 кг** | **56–70 кг** | **>70 кг** |
| **Рифампицин** | 10 ( 8-12) мг/кг один раз в день | 300мг | 450 мг | 450 мг | 600 мг | 600 мг |
| **Изониазид** | **5(4-6)** мг/кг один раз в день | 150 мг | 200 мг | 300 мг | 300 мг | 300 мг |
| **Пиразинамид** | 20–30 мг/кг один раз в день | 800 мг | 1000 мг | 1200-1600\* мг | 1600 мг | 2000 мг |
| **Этамбутол** | 15–25 мг/кг один раз в день | 600 мг | 800 мг | 1000 мг | 1200 мг | 1200 мг |
| **Левофлоксацин** | 750–1000 мг один раз в день | 750 мг | 750 мг | 1000 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| **Моксифлоксацин** | 400 мг один раз в день | 400 мг | 400 мг | 400 мг | 400 мг | 400 мг |
| **Моксифлоксацин высокая доза** | 400-800 мг один раз в день | 400 мг | 400-600 мг | 400-600 мг | 800 мг | 800 мг |
| **Амикацин** | 15–20 мг/кг один раз в день | 500 мг | 625 -750 мг | 875 мг | 1000 мг | 1000 мг |
| **Протионамид** | 500–750 мг/в день двумя раздельными дозами | 500 мг | 500 мг | 750 мг | 750 мг | 1000 мг |
| **Циклосерин** | 500–750 мг/в день двумя раздельными дозами | 500 мг | 500 мг | 500-750 \* мг | 750 мг | 750 мг |
| **Парааминосалициловая кислота** | 8 гр/в день двумя раздельными дозами | 8 гр | 8 гр | 8 гр | 8 гр | 8–12 гр |
| **Бедаквилин** | 400 мг один раз в день в течение 2 недель, затем по 200 мг 3 раза в неделю | | | | | |
| **Деламанид** | 100 мг два раза в день (общая ежедневная доза = 200 мг) | | | | | |
| **Клофазимин** | 100 мг ежедневно | | | | | |
| **Линезолид** | 600 мг один раз в день | 600 мг | 600 мг | 600 мг | 600 мг | 600 мг |
| **Амоксициллин/клавулановая кислота** | 875 мг амоксициллин/125 мг клавулоновая кислота  80 мг/кг в день двумя раздельными дозами | 2000 мг | 2000 мг | 2000 мг | 2000 мг | 2000 мг |
| **Высокая доза Изониазида** | 10 мг/кг в день, максимальная суточная доза 600 мг | 300 мг | 400 мг | 500 мг | 600мг | 600 мг |
| **Имипенем/Циластатин** | 1000 имипенем/1000 мг циластатина два раза в день | | | | | |
| **Меропенем** | 1000 мг по три раза в день (альтернативная доза по 2000 мг два раза в день) | | | | | |

\*Дозы рекомендованы ВОЗ 2019 г.

Дозы противотуберкулезных препаратов **для детей** (мг) при ежедневном приеме с учетом веса

|  |  |
| --- | --- |
| **Название препарата** | **Суточная доза в мг/кг (максимальная доза в мг)** |
| Бедаквилин | 300 мг в день – в первые две недели, затем 200 мг – три раза в неделю |
| Деламанид | Детям с весом менее 20 кг – не рекомендовано  20 – 34 кг 50 мг два раза в день, в течение 24 недель  >35 кг 100 мг два раза в день, 24 недели |
| Фторхинолоны | |
| Левофлоксацин | 15 – 20 (750) |
| Моксифлоксацин | 7.5 – 10 (400) |
| Инъекционный препарат второго ряда | |
| Амикацин | 15 – 20 (1000) |
| Другие основные препараты второго ряда | |
| Этионамид/Протионамид | 15 – 20 (1000) два раза в день |
| Циклосерин/Теризидон | 15 – 20 (1000) 1 – 2 раза в день |
| Линезолид | 10 мг/кг два раза в день детям младше 10 лет; 300 мг в день для детей старше 10 лет (600) |
| Клофазимин | 1 (100) |
| Дополнительные препараты | |
| Пиразинамид | 30 – 40 |
| Этамбутол | 15 – 25 |
| Изониазид | 7 – 15 (300) |
| Изониазид (высокая доза) | 15 – 20 (600) |
| ПАСК | 150 – 200 (8000) |
| Амоксициллин – клавуланат | 80 |
| Меропенем | 20 – 40 (6000) |

При введении инъекционных препаратов для уменьшения боли рекомендовано ВОЗ использвание ЛИГНОКАИНА ХЛОРГИДРАТ

Лигнокаин может быть добавлен предварительно перед смешиванием действующего вещества с раствором для инъекций или может быть добавлен к разведенному препарату перед введением.

|  |  |
| --- | --- |
| **Вес (кг)** | **2% лидокаин** |
| 10 – 19.9 | 0.2 мл= 4 мг= 0.2 – 0.4 мг/кг |
| 20 – 20.9 | 0.3 мл=6 мг= 0.2 – 0.3 мг/кг |
| 30 – 30.9 | 0.4 мл= 8 мг= 0.2 – 0.27 мг/кг |
| 40 – 40.9 | 0.5 мл= 10 мг= 0.2 – 0.25 мг/кг |
| ≥ 50 | 0.5 мл= 10 мг=≤ 0.2 мг/кг |

Фторхинолоны (детские дозировки)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вес(кг)** | 250 мг/кг | | 25 г/мл суспензия | |
| Левофлоксацин (Lfx) | | | | |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | | | |
| 3.0 – 4.9 | 0.25 | Таб | 2.5 | мл |
| 5.0 – 8.9 | 0.50 | Таб | 5 | мл |
| 9.0 – 11.9 | 0.75 | Таб | 7.5 | мл |
| 12.0 – 16.9 | 1 | Таб | 10 | мл |
| 17.0 – 24.9 | 1.50 | Таб | 15 | мл |
| 25.0 – 29.9 | 2 | Таб | 20 | мл |
| Моксифлоксацин (Mxf) 7.5 – 10 мг/кг | | | | |
| **Вес (кг)** | 400 мг таб | | 25 мг/мл суспензия | |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | | | |
| 3.0 – 3.9 | Не рекомендовано | | 1.5 | мл |
| 4.0 – 4.9 | 2 | мл |
| 5.0 – 7.9 | 2.5 | мл |
| 8.0 – 13.9 | 5 | мл |
| 14.0 – 14.9 | 0.5 | Таб | 5 | мл |
| 15.0 – 19.9 | 0.5 | Таб | 7.5 | мл |
| 20.0 – 26.9 | 0.5 | Таб | 10 | мл |
| 27.0 – 29.9 | 0.5 | Таб | 12.5 | мл |

Другие препараты

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клофазимин группа В (Cfz) 2 – 3 мг/кг один раз в день,** желатиновые капсулы не могут быть поделены на меньшие дозы.  **Для малолетних детей:** доза может быть увеличена до 5 мг/кг/день; может быть назначена через день или один раз в три дня | | |
| **кг** | **50 мг капсулы** | **100 мг желатиновые капсулы** |
| <12.5 | 1 через день |  |
| 12.6 – 25.0 | 1 ежедневно | 1 капсула через день (в случае, если дозировка 50 мг в капсулах является недостаточной) |
| 25.0 – 33.9 |  | 1 ежедневно |
| 34.0 – 49.9 |  | 2 ежедневно |
| 50 кг: используются дозы для взрослых: 100 мг два раза в день в течение первых двух месяцев, а затем дозу снизить до 10 мг в день | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Протионамид/Этионамид (Pt/Eto) 15 – 20 мг/кг** | | |
| кг | 250 мг в таб | |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | |
| 3.0 – 4.9 | 0.25 | таб |
| 5.0 – 8.9 | 0.50 | таб |
| 9.0 – 11.9 | 0.75 | таб |
| 12.0 – 16.9 | 1 | таб |
| 17.0 – 24.9 | 1.50 | таб |
| 25.0 – 29.9 | 2 | таб |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Циклосерин/Теризидон (Cs/Trd) 15/20 мг/кг** | | | | |
| кг | 250 мг в капсулах | | 1 капсула в 10 мл воды | |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | | | |
| 3.0 – 4.9 | 0.25 | капс | 2.5 | мл |
| 5.0 – 8.9 | 0.50 | капс | 5 | мл |
| 9.0 – 11.9 | 0.75 | капс | 7.5 | мл |
| 12.0 – 16.9 | 1 | капс | 10 | мл |
| 17.0 – 24.9 | 1.50 | капс | 15 | мл |
| 25.0 – 29.9 | 2 | капс | 20 | мл |

|  |
| --- |
| **Линезолид (Lzd)** |
| **Дети <10 лет:** 10 мг/кг/два раза в день  **Дети ≥ 10 лет:** 10 мг/кг/ один раз в день (максимальная доза 600 мг)  Имеется форма препарата в суспензии  **Всегда назначать дополнительно витамин В6**  *Примечание*: оптимальные дозы линезолида для детей в процессе изучения. Для большей информации см обновленные руководства по лечению детей |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Пиразинамид (Z) 30 – 40 мг/кг** | | | | |
| кг | 400 мг таб | | 500 мг таб | |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | | | |
| 3.0 – 4.9 | 0.25 | таб | 0.25 | таб |
| 5.0 – 5.9 | 0.50 | таб | 0.25 | таб |
| 6.0 – 9.9 | 0.50 | таб | 0.5 | таб |
| 10.0 – 11.9 | 1 | таб | 0.5 | таб |
| 12.0 – 14.9 | 1 | таб | 1 | таб |
| 15.0 – 18.9 | 1.5 | таб | 1 | таб |
| 19.9 – 20.9 | 1.5 | таб | 1.5 | таб |
| 21.0 – 25.9 | 2 | таб | 1.5 | таб |
| 26.0 – 26.9 | 2 | таб | 2 | таб |
| 27.0 – 29.9 | 2.5 | таб |  | 2таб |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изониазид высокая доза** (H ) 15-20 vu/ru  (максимальная доза 600 мг) | | |
| кг | 100 мг таб | 300 мг таб |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | |
| 3.0 – 4.9 | 0.5 таб | - |
| 5.0 – 8.9 | 1 таб | - |
| 9.0 – 12.9 | 2 таб | - |
| 13.0 – 20.9 | 3 таб | 1 таб |
| 21.0 – 25.9 | 4 таб | 1 таб+ 100 мг |
| 26.0 – 29.0 | 5 таб | 1 таб + 200 мг |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Этамбутол (Е)** 15-25 мг/кг группа С | | | |
| кг | 100 мг таб | | 400 мг таб |
| 1.0 – 2.9 | Не рекомендовано | |  |
| 3.0 – 7.9 | 1 | таб | - |
| 8.0 – 12.9 | 2 | таб | - |
| 13.0 – 15.9 | 3 | таб | - |
| 16.0 – 26.9 | 4 | таб | 1 таб |
| 27.0 – 29.9 | 5 | таб | 1 таб + 100 мг |

|  |  |
| --- | --- |
| **Деламанид (Dlm)** | |
| кг |  |
| <20 | Не рекомендовано по решению ЛУ-ТБ консилиума |
| 20 – 34 | 50 мг два раза в день |
| >35 | 100 мг два раза в день |

|  |  |
| --- | --- |
| **Бедаквилин (Bdq)** | |
| Возраст от 6 лет | 400 мг ежедневно в течение 2-х недель, затем по 200 мг три раза в неделю |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PAS 150 – 200 мг/кг** | | | | | | |
| PASER группа ( 4g sachet) | | | | | | |
| кг | | Суточная доза | | | Два раза в день | |
| 1.0 – 2.9 | | | Не рекомендовано | | | |
| 3.0-3.9 | 500 | | мг | 250 | | мг |
| 4.0-5.9 | 1000 | | мг | 500 | | мг |
| 6.0-8.9 | 1500 | | мг | 750 | | мг |
| 9.0-12.9 | 2000 | | мг | 1000 | | мг |
| 13.0-15.9 | 2500 | | мг | 1250 | | мг |
| 16.0-20.9 | 3000 | | мг | 1500 | | мг |
| 21.0-24.9 | 4000 | | мг | 2000 | | мг |
| 25.0-28.9 | 5000 | | мг | 2500 | | мг |
| 29.0-29.9 | 6000 | | мг | 3000 | | мг |

# **18.СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. WHO TB country profile Kyrgyzstan: http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/ Last accessed 22.04.2017.
3. Treatment guidelines for multidrug – and rifampicin - resistant tuberculosis, WHO. 2018 update
4. Определения и система отчетности по туберкулезу, WHO. 2013
5. Companion handbook to the WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, WHO. 2014
6. Guidelines for Clinical and Operation Management of Drug-Resistant Tuberculosis, IUATLD. 2013
7. Commercial products for preserving clinical specimens for the diagnosis of tuberculosis, 2017. WHO
8. Алгоритм для лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулёза лёгких и туберкулёза с лекарственной устойчивостью, применяя современные быстрые молекулярные методы, ВОЗ. 2017
9. Line probe assays for drug-resistant tuberculosis detection, interpretation and reporting guide for
   1. laboratory staff and clinicians, GLI. 2018
10. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. (WHO/HTM/TB/2017.05) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2017.
11. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips PPJ, Chiang C-Y, et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2014; 15:353.
12. Preliminary results from STREAM trial provide insight into shorter treatment for multidrug-resistant tuberculosis [Internet]. [cited 2017 Oct 17].
13. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5):684–92.
14. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 May;19(5):517–24.
15. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M, et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2014 Oct;18(10):1188–94.
16. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Jan 1;22(1):17–25.
17. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2016.
18. Global tuberculosis report 2018 (WHO/HTM/TB/2018.20) [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2018.
19. Stephen R. Connor, PhD. Palliative Care for Tuberculosis. Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, Fairfax Station, Virginia, USA, 2018
20. Клиническое руководство по предоставлению паллиативной помощи больным туберкулезом, Кыргызстан, 2014.
21. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, recommendations for a public health approach - Second edition,2016
22. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 Update. (WHO/HTM/TB/2011.6) [Internet]. Geneva, World Health Organization. 2011.
23. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug-and extensively drug-resistant TB, WHO,2014
24. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, Hill AC, Jereb JA, Mase SR. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(1):6–16.
25. Gegia M, Kalandadze I, Kempker RR, Magee MJ, Blumberg HM. Adjunctive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2012;16(5): e391–6.
26. MSF and Partners in Health. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. 2014
27. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. © World Health Organization 2019.